

DAS TRANSFORMADAS INTEGRAIS AO CÁLCULO
FRACIONÁRIO APLICADO À EQUAÇÃO LOGÍSTICA

NAJLA VARALTA

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo-Brasil
Fevereiro – 2014

**DAS TRANSFORMADAS INTEGRAIS AO CÁLCULO
FRACIONÁRIO APLICADO À EQUAÇÃO LOGÍSTICA**

NAJLA VARALTA

Orientador: Prof. Dr. **Rubens de Figueiredo Camargo**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo-Brasil
Fevereiro – 2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Varalta, Najla.

Das transformadas integrais ao cálculo fracionário aplicado à equação logística / Najla Varalta. - Botucatu, 2014

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Rubens de Figueiredo Camargo

Coorientador: Fernando Luiz Pio dos Santos

Capes: 10104003

1. Cálculo fracionário. 2. Biomatemática. 3. Tumores - Crescimento. 4. Transformadas integrais. 5. Equações integrais.

Palavras-chave: Biomatemática; Cálculo fracionário; Dinâmica de tumores de câncer; Equação logística.

MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado DE NAJLA VARALTA, INTITULADA "Das Transformadas Integrais ao Cálculo Fracionário Aplicado à Equação Logística", APRESENTADA AO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS, UNESP, CAMPUS DE BOTUCATU, SÃO PAULO, EM 21 de fevereiro de 2014.

APROVADA PELA COMISSÃO JULGADORA:

Prof(a) Dr(a) RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

Instituição: Faculdade de Ciências de Bauru

Assinatura:

Prof(a) Dr(a) EDMUNDO CAPELAS DE OLIVEIRA

Instituição: Universidade de Campinas

Assinatura:

Prof(a) Dr(a) ALEXYS BRUNO ALFONSO

Instituição: Faculdade de Ciências de Bauru

Assinatura:

Dedicatória

À minha família, mãe, irmã e pai.

“Se eu vi mais longe, foi por estar de pé sobre ombros de gigantes.”

-Isaac Newton

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me proporcionado à oportunidade de conviver com tantas pessoas maravilhosas que me ajudaram direta ou indiretamente para a conclusão deste trabalho.

Ao meu orientador Rubens, a quem devo os meus sinceros agradecimentos pela ajuda incansável na elaboração desta dissertação, bem como seus ensinamentos, conselhos, exemplo e amizade construída durante esses anos.

Ao meu co-orientador Fernando por suas idéias e correções ao longo da construção deste trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) por ter financiado parte deste trabalho.

À minha amada família: minha mãe Maria de Fátima V. Varalta, minha irmã Nataly Varalta e ao meu pai José Ernesto Varalta, pela preocupação, apoio e incentivo diário em minha vida.

Aos Professores Doutores José Antônio Tenreiro Machado (Instituto de Engenharia do Porto, Portugal), Francesco Mainardi (Universidade de Bologna, Itália) e Edmundo Capelas de Oliveira (UNICAMP) por disponibilizarem referências importantes e por profícuas discussões.

Agradeço à minha família, em particular ao meu Tio Adonis e sua família, minha tia Carmen e a minha madrinha Kátia Maia. Aos meus amigos da graduação e da pós-graduação. Em especial, aos meus amigos Renan Gonçalves, Paula Vergílio, Vanessa Alves, Antoneli Santos, Ana Rodrigues, Lucas Paro, Thomas Vilches, e Lucas Tauil por vocês sempre estarem dispostos a me ajudar, ouvir, apoiar e confiar em mim. Inúmeros foram os amigos que fizeram parte desta minha

caminhada, infelizmente não citei todos, pois seria inevitável o esquecimento, mas agradeço tudo e a todos que me ajudaram.

A todo o corpo docente da Licenciatura em Matemática, UNESP campus Bauru e do Instituto de Bioestatística de Botucatu, pelo apoio e embasamento teórico indispensável para esta dissertação. Em particular, agradeço ao Professor Doutor Luiz Francisco da Cruz pelos conselhos e orientações durante minha graduação, e também ao Professor Doutor Alexys Bruno Alfonso que me ajudou com sábios conselhos, discussões e também na parte numérica desta dissertação. Sem me esquecer também, do papel fundamental da Ivone Barbieri que me ajudou com todas as documentações necessárias durante este percurso e do Professor Doutor José Raimundo Passos, que ajudou na correção deste trabalho.

Muito Obrigada!

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	ix
RESUMO	x
SUMMARY	xii
1 INTRODUÇÃO	1
2 FUNÇÕES ESPECIAIS	5
2.1 Funções Gama e Beta	5
2.1.1 Função Gama	5
2.1.2 Propriedades da Função Gama	6
2.1.3 Função Beta	8
2.1.4 Relações entre Função Beta e Gama	8
2.2 Transformada de Laplace	9
2.2.1 Convolução	10
2.2.2 Transformada de Laplace Inversa	11
2.3 Funções de Mittag-Leffler	11
2.3.1 Função de Mittag-Leffler de Um Parâmetro	11
2.3.2 Função de Mittag-Leffler de Dois Parâmetros	12
2.3.3 Propriedades	12
2.3.4 Casos Particulares	13
2.3.5 Uma relação importante	14

2.3.6	Transformada de Laplace	15
2.4	Função de Gel'fand-Shilov	16
2.4.1	Transformada de Laplace	17
3	CÁLCULO FRACIONÁRIO	18
3.1	Um prelúdio ao Cálculo Fracionário	18
3.2	Um dilema pertinente	21
4	A INTEGRAL FRACIONÁRIA	23
4.1	Integrais de Ordem n	23
4.1.1	Teorema	24
4.2	Integrais Fracionárias	24
4.2.1	Definição	25
4.2.2	Outras definições	25
4.3	Lei dos expoentes para Integrais Fracionárias	26
4.3.1	Alguns exemplos	28
5	DERIVADAS FRACIONÁRIAS	29
5.1	Definição de Riemann-Liouville	29
5.2	Definição de Caputo	31
5.2.1	Generalização da função e^t	32
5.3	Riemann-Liouville x Caputo	35
5.3.1	Transformada de Laplace	36
5.4	Definição segundo Grünwald-Letnikov	39
5.5	Leis dos Expoentes para a Derivada Fracionária	40
6	APLICAÇÕES	42
6.1	Equação Logística	45
6.1.1	Modelo Clássico	47
6.1.2	Modelo Fracionário	49
6.1.3	Análise Comparativa	51

	viii
6.2 Dinâmica Tumoral	51
6.2.1 Modelos de Crescimento Tumoral	55
7 CONCLUSÕES	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

Lista de Figuras

	Página
1	Gráfico de $E_{\alpha, \alpha+1}(x^\alpha)$ para diferentes valores de α 15
2	Gráfico da função de Gel'fand-Shilov. 17
3	Gráfico de $E_\alpha(t)$ 33
4	Gráfico de $E_\alpha(-t)$ 33
5	Gráfico de $E_\alpha(t^\alpha)$ 34
6	Gráfico de $E_\alpha(-t^\alpha)$ 34
7	Bactérias em um meio ideal. Figura extraída de: http://www.rocketswag.com/medicine/disease-prevention/infectious-diseases/bacteria/What-Helps-Bacteria-Grow.html ; acessada em 15 jan. 2014. 43
8	Crescimento de bactérias em um meio ideal. 45
9	Solução da equação (35), em $N(t)$ 51
10	Tamanho do tumor em relação às divisões celulares. Figura retirada de Rodrigues et al. (2011). 53
11	Figura da angiogênese tumoral retirada de Rodrigues et al. (2011). . . . 54
12	Crescimento tumoral, em $N(t)$ 55
13	Crescimento de tumor em humanos de acordo com os modelos Exponencial, Logístico, Gompertz e Logístico Fracionário. 57

DAS TRANSFORMADAS INTEGRAIS AO CÁLCULO FRACIONÁRIO APLICADO À EQUAÇÃO LOGÍSTICA

Autora: NAJLA VARALTA

Orientador: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

RESUMO

Neste trabalho, apresentamos algumas definições de funções inerentes ao Cálculo Fracionário bem como as definições para Derivada e Integral Fracionárias. Como um dos objetivos primordiais deste trabalho é solucionar problemas reais, foi dado um enfoque à derivada fracionária segundo Caputo, uma vez que esta definição é mais pertinente a este tipo de problema, como vamos ver mais adiante.

Apresentamos o modelo exponencial que descreve o crescimento bacteriano em um meio ideal e propomos uma generalização do mesmo via Cálculo Fracionário. Com o intuito de refinar a solução dada pela clássica equação logística e ampliar o seu campo de aplicações no estudo de dinâmicas tumorais, propomos e resolvemos uma generalização para a mesma, utilizando o Cálculo Fracionário, isto é, substituímos a derivada de ordem 1 presente na equação ordinária por uma derivada de ordem não inteira $0 < \alpha \leq 1$. Em ambos os casos, a solução da equação fracionária tem, como caso particular, a solução do modelo clássico.

Por fim, apresentamos a parte original deste trabalho, *i.e.*, analisamos a aplicabilidade do modelo Logístico Fracionário para a descrição do crescimento de tumores de câncer, isto é, sabendo os modelos de crescimentos tumorais presentes na literatura, mostramos graficamente que o comportamento do modelo proposto é, em diversos casos, mais conveniente para descrever o crescimento de tumores de câncer do que os modelos usualmente utilizados.

FROM INTEGRAL TRANSFORMS TO FRACTIONAL CALCULUS APPLIED TO LOGISTIC EQUATION

Author: NAJLA VARALTA

Adviser: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

SUMMARY

This work presents the definitions of some important functions inherent to Fractional Calculus as well as the definitions for Fractional Integral and Fractional Derivative. One of the main goals of this work is to solve real problems, that is why focus was given on fractional derivatives, in accordance with Caputo, once this definition is more pertinent to this kind of problem.

It was introduced the exponential model wich describes bacterial growth in an ideal way and it was proposed its generalization through Fractional Calculus. In order to refine the solution given by the classical logistic equation and expand its application range in the study of tumor dynamics, we propose and solve its generalization, using the Fractional Calculus , *i. e.*, we replace the derivative of order 1 in the ordinary equation by a non-integer order derivative $0 < \alpha \leq 1$. In both cases, the solution of the fractional equation has as a special case the solution of the classic model.

Finally, we present the original part of this work, *i.e.*, we analyse the applicability of the fractional logistic model to describe the growth of cancer tumor, that is, we compare the model with some presented in the literature and showed graphically that in several cases our model is more convenient than the usual ones.

1 INTRODUÇÃO

A principal motivação para se estudar métodos para resolver equações diferenciais é buscar entender o processo físico que se acredita ser inerente à equação estudada. A importância das equações diferenciais é que mesmo as equações mais simples correspondem a modelos físicos úteis, como, por exemplo, o crescimento de uma população, proliferação de uma doença, sistemas massa-mola, circuitos elétricos, dentre outros. A construção, bem como a compreensão, de um processo complexo é alcançada, em geral, através da compreensão de modelos mais elementares. Desta forma, o conhecimento profundo e detalhado destes modelos mais básicos é o primeiro, e fundamental passo, para se estudar problemas mais complexos e detalhados (Boyce & DiPrima (2006)).

A arte de obter uma equação diferencial cuja solução descreva bem a realidade traz consigo uma enorme dificuldade, nas palavras de Albert Einstein “*Toda nossa ciência, medida contra a realidade, é primitiva e infantil e ainda assim a coisa mais preciosa que temos*”. Exemplificando, a dengue é um problema de difícil modelagem pois, não tem relação somente com o ciclo de vida do mosquito transmissor, estão também envolvidas variáveis como políticas governamentais de saneamento e a intensidade das chuvas. Este tipo de dificuldade é verificada em praticamente todas as áreas do conhecimento como, por exemplo, na economia, mercado de ações, previsão do tempo, dentre outros. De maneira geral, quanto mais próximos estamos de descrever perfeitamente um fenômeno, mais complexas são as equações relativas a ele.

Segundo Cohen (2004) “*Mathematics is biology’s next microscope, only better; biology is mathematics’ next physics, only better*” (“A matemática é o próximo

microscópio da biologia, só que melhor; a biologia é a próxima física da matemática, só que melhor”), nesse sentido, a Biometria que visa o estudo nas diversas áreas das ciências da vida através da modelagem matemática e simulações de biosistemas vem tendo grande destaque, no caso particular da biologia do câncer em humanos. É uma linha de pesquisa em desenvolvimento que descreve a maneira de surgimento e tratamento da doença, porém o nível de detalhes contemplados por um modelo de crescimento de câncer o torna muito difícil de ser estudado devido ao número de variáveis e equações envolvidas (Rodrigues (2011)).

Neste contexto, o cálculo de ordem não-inteira, tradicionalmente conhecido como fracionário¹, desempenha um papel de enorme destaque. São inúmeras as áreas do conhecimento nas quais o cálculo fracionário mostrou-se como uma ferramenta precisa para se refinar a descrição de fenômenos naturais tais como probabilidade, biomatemática, psicologia, funções especiais, mecânica dos fluidos, fenômenos de transporte, redes elétricas e recentemente na medicina (Camargo (2009)).

A maneira canônica de utilizar essa poderosa ferramenta é substituir a derivada de ordem inteira da equação diferencial ordinária ou parcial, que descreve um determinado fenômeno, por uma de ordem não-inteira. De maneira natural, esse método nos conduz a equações diferenciais de ordem não-inteira e a necessidade de resolvê-las (Camargo (2009); Camargo et al. (2008); Podlubny (1999)). Usualmente, a solução de uma equação diferencial fracionária é dada em termos da ordem da derivada e a solução da respectiva equação de ordem inteira é recuperada como caso particular deste parâmetro e, em muitos casos, a ordem da derivada que torna a solução da equação mais próxima da realidade não é inteira (Camargo (2009); Camargo et al. (2009a); El-Sayed et al. (2007)).

Por outro lado, a equação logística foi publicada em 1838 por Pierre François Verhulst para modelar o crescimento da população mundial baseado na avaliação de estatísticas populacionais disponíveis, complementando a teoria do cresci-

¹De fato, o nome cálculo fracionário não é o mais preciso já que a derivada pode ser de ordem real ou até mesmo complexa. Entretanto, por tradição, este nome ainda é o mais utilizado.

mento exponencial de Thomas Robert Malthus. Ela pode ser aplicada em modelos com dependência temporal e possui uma vasta área de aplicação, já que os fatores inibidores são levados em consideração. Por exemplo, se fossemos modelar a evolução da gripe A, os fatores inibidores poderiam ser o isolamento das pessoas infectadas, as ações governamentais e as formas de prevenção pelos meios de comunicação. Além disso, a equação logística se mostrou aplicável em uma série de eventos probabilísticos e relacionados à teoria do caos e às dinâmicas industriais e empresariais (Forys & Marciniak-Czochra (2003); Verhulst (1838)).

Recentemente, a equação logística tem sido aplicada para descrever o crescimento de populações, tanto em âmbito laboratorial quanto em habitat natural, sugerindo que os limitantes do crescimento exercem influência nos fatores de mortalidade e fecundidade com o crescimento populacional. Contudo o modelo logístico não explica muito bem em casos onde há relações mais complexas atuando, como interações dentro de teias alimentares ou dependências de vários recursos, como ocorre na maior parte dos casos na natureza. O modelo também não é adequado para casos em que o recurso é abundante, ou seja, a população crescerá ilimitadamente, sem uma capacidade suporte, sendo mais adequado o modelo malthusiano. Com o intuito de generalizar a equação logística e dar uma descrição melhor para alguns desses eventos, El-Sayed, estudou a equação logística de ordem fracionária por uma análise *numérica* (El-Sayed et al. (2007); Erjaee et al. (2012); Forys & Marciniak-Czochra (2003); Gatenby & Vincent (2013); Gatenby (2009); Gerlee (2013); Rodrigues et al. (2011); Ricklefs (1996)).

No caso da dinâmica tumoral, as células tumorais competem entre si por recursos vitais e com isto, a equação logística é de suma importância uma vez que este modelo de dinâmica populacional aborda tal interação. Nas palavras de Gatenby (2009) “*Os princípios para um bem-sucedido tratamento do câncer pode estar na dinâmica evolutiva de ecologia aplicada*”, mostrando assim, a importância da modelagem matemática em epidemiologia e em biologia populacional (Murray (2002)).

Neste trabalho, estudamos a modelagem matemática por meio de equações diferenciais, a metodologia das transformadas integrais, dando ênfase à transformada de Laplace, às funções especiais Gama, Gel'fand-Shilov e de Mittag-Leffler e, por fim, ao cálculo fracionário e suas aplicações em equações diferenciais como ferramenta para refinar a descrição de fenômenos naturais. Em relação às aplicações, apresentamos a solução analítica da equação logística fracionária e analisamos a aplicabilidade desta equação fracionária para melhorar a descrição da dinâmica de tumor de câncer e comparamos este modelo com alguns modelos clássicos apresentados na literatura. O trabalho está dividido da seguinte forma:

No Capítulo 1 fazemos uma breve introdução ao nosso trabalho.

No Capítulo 2 apresentamos algumas funções inerentes ao Cálculo Fracionário como a Função Gama, que é a generalização fracionária do fatorial, a Função Beta, algumas propriedades importantes destas funções e a Função de Mittag-Leffler de um e dois parâmetros, função esta que está para o Cálculo Fracionário assim como a Função Exponencial está para o Cálculo Clássico.

No Capítulo 3 apresentamos um prelúdio do cálculo fracionário, sua história e algumas das primeiras definições e elucubrações.

No Capítulo 4 definimos a integral de ordem arbitrária, estabelecemos uma relação entre integrais de ordens inteiras e fracionárias, demonstramos a validade da lei dos expoentes para integrais fracionárias e, por fim, alguns exemplos.

No Capítulo 5, assim como foi feito no capítulo anterior, formalizamos a definição de derivada fracionária, apresentamos a definição para derivada fracionária segundo Caputo e quais casos a lei dos expoentes se aplica para a derivada fracionária.

No Capítulo 6 apresentamos nossas aplicações. Primeiramente, abordamos o modelo exponencial, que descreve o crescimento de bactérias em um meio ideal, feito isso, utilizamos a ferramenta do Cálculo Fracionário para refinar sua solução. Além disso, apresentamos a clássica Equação Logística e seu modelo Fracionário, bem como sua solução e sua aplicação na dinâmica tumoral.

2 FUNÇÕES ESPECIAIS

Tanto o estudo do cálculo elementar quanto o do cálculo fracionário, estão intrinsecamente relacionados ao conhecimento das funções a eles relacionados, suas definições, propriedades e características.

Neste capítulo temos o objetivo de salientar algumas destas funções inerentes ao cálculo fracionário (de Oliveira (2005)).

2.1 Funções Gama e Beta

São ditas Funções de Euler de segunda e primeira espécies, as funções Gama e Beta respectivamente, sendo estas de suma importância para a Matemática, no âmbito teórico e prático (de Oliveira (2005)).

2.1.1 Função Gama

A função Gama, também conhecida como função Gama de Euler de segunda espécie, $\Gamma(z)$, é indiscutivelmente a função básica do *Cálculo Fracionário*, considerada uma generalização do conceito de fatorial, esta generalização permite o cálculo de $n!$ no caso em que $n \notin \mathbb{Z}$ (Podlubny (1999)).

Esta função pode ser definida pela integral imprópria:

$$\Gamma(z) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{z-1} dt. \quad (1)$$

Com $\operatorname{Re}(z) > 0$, a integral é convergente.

Propriedade: A partir da definição, para $n \in \mathbb{N}$, temos:

$$\Gamma(n) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{n-1} dt = (n-1)!.$$

Demonstração: Vamos mostrar por indução em n , assim temos:

i) Para $n = 1$,

$$\Gamma(1) = \int_0^{\infty} e^{-t} dt = 1 = 0!.$$

ii) Supondo válida para n a equação (1), *i.e.*, $\Gamma(n) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{n-1} dt$.

Mostraremos assim, a validade para $n + 1$, isto é, $\Gamma(n + 1) = (n)!$.

Temos que

$$\Gamma(n + 1) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^n dt = [-e^{-t} t^n]_{t=0}^{t=\infty} + n \int_0^{\infty} e^{-t} t^{n-1} dt = n\Gamma(n) = n(n - 1)! = n!$$

Logo, de *i)* e *ii)* segue-se $\Gamma(n) = (n - 1)!$.

2.1.2 Propriedades da Função Gama

Dentre as propriedades da função Gama podemos salientar a mais básica, que consiste em:

$$\Gamma(z + 1) = z\Gamma(z).$$

Claramente, integrando por partes, segue que:

$$\Gamma(z + 1) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^z dt = [-e^{-t} t^z]_{t=0}^{t=\infty} + z \int_0^{\infty} e^{-t} t^{z-1} dt = z\Gamma(z).$$

Uma outra propriedade que também é importante salientar é que a função Gama tem polos simples nos pontos $z = -n$, com $(n = 0, 1, 2, 3, \dots)$.

Para tanto, reescrevendo a expressão (1), temos:

$$\Gamma(z) = \int_0^1 e^{-t} t^{z-1} dt + \int_1^{\infty} e^{-t} t^{z-1} dt.$$

Com isto, a partir da expansão da série da função exponencial, podemos reescrever a primeira integral como sendo:

$$\int_0^1 \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-t)^k}{k!} t^{z-1} dt.$$

Pois, se $Re(z) = x > 0$, então $Re(z + k) = x + k > 0$ e $t^{z+k}|_{t=0} = 0$.

Assim, podemos escrever

$$\begin{aligned} \int_0^1 e^{-t} t^{z-1} dt &= \int_0^1 \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-t)^k}{k!} t^{z-1} dt \\ &= \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k}{k!} \int_0^1 t^{k+z-1} dt = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k}{k!(k+z)}. \end{aligned}$$

Em relação à segunda integral, é definida considerando uma variável $z \in \mathbb{C}$. Seja esta segunda integral $\varphi(z)$, assim temos:

$$\varphi(z) = \int_1^{\infty} e^{-t} t^{z-1} dt = \int_1^{\infty} e^{[(z-1)\ln(t)]-t} dt.$$

A função $e^{(z-1)\ln(t)-t}$ é uma função contínua em z e t para z arbitrário e $t \geq 1$. Além disso, se $t \geq 1$ (e assim $\ln(t) \geq 0$), é uma função definida em z .

Considerando o plano dos complexos, isto é, sendo z da forma $z = x + yi$, um domínio fechado e limitado D , e tomando $x_0 = \max[Re(z)]$, temos:

$$|e^{-t} t^{z-1}| = |e^{(z-1)\ln(t)-t}|.$$

Como $z = x + yi$, podemos reescrever

$$|e^{(x-1)\ln(t)-t}| \cdot |e^{(yi)\ln(t)}|,$$

assim:

$$|e^{(x-1)\ln(t)-t}| \leq e^{(x_0-1)\ln(t)-t} = e^{-t} t^{x_0-1}.$$

Logo $\varphi(z)$:

i) Converge uniformemente em D ;

ii) É regular no domínio D ;

iii) Como o domínio D é arbitrário, as propriedades de $\varphi(z)$ são válidas em todo o plano dos complexos.

Por *(i)*, *(ii)* e *(iii)*, conclui-se que a integral $\varphi(z)$ é diferenciável.

Considerando as considerações citadas acima, segue:

$$\Gamma(z) = \int_0^1 e^{-t} t^{z-1} dt + \int_1^\infty e^{-t} t^{z-1} dt = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k}{k!} \frac{1}{k+z} + \int_1^\infty e^{-t} t^{z-1} dt.$$

Assim, $\Gamma(z)$ nos pontos $z = -n$, com $n = 0, 1, 2, 3, \dots$, tem apenas polos simples.

2.1.3 Função Beta

A função Beta, denotada por $B(p, q)$, é definida a partir de uma integral definida, ou seja:

$$B(p, q) = \int_0^1 t^{p-1} (1-t)^{q-1} dt. \quad (2)$$

Considerando a seguinte mudança de variável com $t = \text{sen}^2(\theta)$, temos:

$$B(p, q) = 2 \int_0^{\frac{\pi}{2}} \text{sen}^{2p-1}(\theta) \cos^{2q-1}(\theta) d\theta. \quad (3)$$

2.1.4 Relações entre Função Beta e Gama

Uma relação de suma importância entre as funções Beta e Gama é dada por:

$$B(p, q) = \frac{\Gamma(p)\Gamma(q)}{\Gamma(p+q)}. \quad (4)$$

A priori, considere o produto:

$$\Gamma(p)\Gamma(q) = \int_0^\infty e^{-u} u^{p-1} du \int_0^\infty e^{-v} v^{q-1} dv = \int_0^\infty \int_0^\infty e^{-u-v} u^{p-1} v^{q-1} dudv.$$

Introduzindo a mudança de variável $u = x^2$ e $v = y^2$, temos que:

$$\Gamma(p)\Gamma(q) = 4 \int_0^\infty \int_0^\infty e^{-(x^2+y^2)} x^{2p-1} y^{2q-1} dx dy.$$

Tomando as coordenadas polares no plano $x = r \cos(\theta)$ e $y = r \sin(\theta)$, segue que:

$$\Gamma(p)\Gamma(q) = \left[2 \int_0^\infty e^{-r^2} r^{2p+2q-1} dr \right] \left[2 \int_0^{\frac{\pi}{2}} \cos^{2p-1}(\theta) \sin^{2q-1}(\theta) d\theta \right].$$

Pela definição da função Beta expressa por (3), temos:

$$\Gamma(p)\Gamma(q) = 2B(p, q) \int_0^\infty e^{-r^2} r^{2p+2q-1} dr.$$

Assim, tomando na equação acima $t = r^2$ na integral, obtemos:

$$\Gamma(p)\Gamma(q) = B(p, q) \int_0^\infty e^{-t} t^{p+q-1} dt,$$

com isto, $\Gamma(p)\Gamma(q) = B(p, q)\Gamma(p+q)$. Logo, o resultado obtido é

$$B(p, q) = \frac{\Gamma(p)\Gamma(q)}{\Gamma(p+q)}.$$

2.2 Transformada de Laplace

A metodologia que iremos utilizar neste trabalho é a Transformada de Laplace (Camargo (2005)). Esta ferramenta será fundamental para apresentarmos nossas aplicações, em particular quando estudamos equações diferenciais de ordem fracionária.

Definição 1 Seja $f(t)$ uma função definida no intervalo $0 \leq t < \infty$. Definimos a Transformada de Laplace de $f(t)$, denotada por $\mathcal{L}[f(t)]$ ou $F(s)$, pela integral:

$$F(s) \equiv \mathcal{L}[f(t)] = \int_0^\infty e^{-st} f(t) dt,$$

onde o parâmetro da transformada, s , é tal que $Re(s) > 0$.

A convergência desta integral em uma região do plano complexo pode ser garantida para uma classe ampla de funções denominadas *admissíveis*.

Definição 2 Uma função $f : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$ é chamada admissível se satisfizer as condições abaixo:

- i)* A função f for contínua por partes em $[0, \infty)$.

ii) Existirem duas constantes positivas M e μ tais que $|f(t)| < Me^{\mu t}$, para todo $t \in [0, \infty)$.

A condição *ii)* equivale a dizermos que $f(t)$ é de ordem exponencial μ . Sabemos que a transformada de Laplace de uma função admissível existe e está bem definida (Camargo (2009)).

2.2.1 Convolução

De maneira geral, a Transformada de Laplace do produto de duas funções não é igual ao produto das transformadas. Introduziremos um produto conveniente para que esta propriedade seja válida. Em nossas aplicações, esta propriedade será de suma importância como veremos posteriormente.

Definição 3 Sejam $f(t)$ e $g(t)$ duas funções de ordem exponencial α e β , e com transformada de Laplace $F(s)$ e $G(s)$, respectivamente, no intervalo $[0, \infty)$. Definimos Produto de Convolução (ou apenas Convolução) de $f(t)$ e $g(t)$, denotada por $(f * g)(t)$, como sendo (Boyce & DiPrima (2006); Camargo (2009)):

$$(f * g)(t) = \int_0^t f(t - \tau)g(\tau)d\tau = \int_0^t f(\tau)g(t - \tau)d\tau. \quad (5)$$

Primeiramente, vamos calcular a transformada de Laplace do produto de Convolução, ou seja:

$$\mathcal{L}[(f * g)(t)] = \int_0^\infty e^{-st} dt \int_0^t f(\tau)g(t - \tau)d\tau.$$

Introduzindo a mudança de variável $\tau' = t - \tau$, temos:

$$\mathcal{L}[(f * g)(t)] = \int_{\tau'}^\infty d\tau \int_0^t e^{-s(\tau+\tau')} f(\tau)g(\tau')d\tau.$$

Para $t < 0$ definimos $g(t) = 0$, o limite superior da integral t pode ser tomado ∞ , assim:

$$\mathcal{L}[(f * g)(t)] = \int_0^\infty g(\tau')e^{-s\tau'} d\tau' \int_0^\infty f(\tau)e^{-s\tau} d\tau = F(s)G(s), \quad (6)$$

i.e., a transformada de Laplace do produto de convolução é o produto das transformadas.

2.2.2 Transformada de Laplace Inversa

Utilizamos a transformada de Laplace na resolução de um problema de valor inicial envolvendo equações diferenciais, obtendo assim uma equação algébrica e resolvemos esta equação. Para recuperarmos a solução do problema de partida devemos definir o conceito de transformada de Laplace Inversa pelo teorema que se segue (Camargo (2005)):

Teorema Seja a transformada de Laplace da função $f(t)$, $F(s) = \mathcal{L}[f(t)]$. Então a transformada de Laplace inversa de $f(t)$, $\mathcal{L}^{-1}[F(s)] = f(t)$, é dada por:

$$f(t) = \begin{cases} \frac{1}{2\pi i} \int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} F(s)e^{st} ds & \text{se } t > 0 \\ 0 & \text{se } t < 0. \end{cases}$$

Onde a integração deve ser feita ao longo de uma reta $s = \gamma$ no plano complexo, com $s = x + yi, x, y \in \mathbb{R}$. O número complexo γ deve ser escolhido de forma que todas as singularidades do integrando estejam à sua esquerda, *i.e.*, $Re(s) > \gamma$. Nos casos em que há pontos de ramificação, usamos o *contorno de Bromwich modificado* enquanto que no caso onde nenhuma das singularidades é ponto de ramificação, podemos usar o *contorno de Bromwich* (Camargo (2005)).

Propriedade: Aplicando a transformada de Laplace inversa em (6), temos:

$$\mathcal{L}^{-1}[F(s)G(s)] = (f * g)(t).$$

2.3 Funções de Mittag-Leffler

Nesta seção, vamos apresentar uma das mais importantes e utilizadas funções relacionadas ao Cálculo Fracionário, a clássica Função de Mittag-Leffler.

2.3.1 Função de Mittag-Leffler de Um Parâmetro

A generalização da função exponencial, que desempenha um papel de enorme destaque na teoria de equações diferenciais de ordem inteira é dita como

função de Mittag-Leffler de um parâmetro (Camargo et al. (2006, 2009b)), denotada por² $E_\alpha(z)$. Trata-se de uma função complexa com dependência de um parâmetro também complexo, com $Re(\alpha) > 0$, estudada por Mittag-Leffler em 1903 (Mittag-Leffler (1903b,a, 1905); Wiman (1905)). Esta função é expressa por:

$$E_\alpha(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\alpha k + 1)}. \quad (7)$$

Note que, tomando $\alpha = 1$, segue que:

$$E_1(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(k + 1)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{k!} = e^z,$$

podendo assim, ser considerada como generalização fracionária da função exponencial.

2.3.2 Função de Mittag-Leffler de Dois Parâmetros

Agarwal (Argawal (1953)) propôs dois parâmetros complexos à função de Mittag-Leffler, e esta é de suma importância para a teoria do cálculo fracionário.

Utilizando a metodologia das Transformadas de Laplace, Agarwal e Humbert (Camargo (2009)) definiram algumas relações para esta função. A função de Mittag-Leffler de dois parâmetros é definida por:

$$E_{\alpha,\beta}(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\alpha k + \beta)}, \quad (8)$$

sendo $Re(\alpha) > 0$ e $Re(\beta) > 0$.

É fácil verificar que quando $\beta = 1$, se reduz em:

$$E_{\alpha,1}(z) = E_\alpha(z).$$

2.3.3 Propriedades

Pode-se observar que segue da definição:

²A notação $E_\alpha(z)$ será usada quando a variável for um número complexo. Por outro lado, $E_\alpha(t)$ e $E_\alpha(x)$ serão usadas quando a variável admitir apenas valores reais.

i) $E_{\alpha,\beta}(z)$, com $\alpha = 1$ e $\beta = 2$:

$$E_{1,2}(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(k+2)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{(k+1)!} = \frac{1}{z} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^{k+1}}{(k+1)!} = \frac{e^z - 1}{z}.$$

ii) $E_{\alpha,\beta}(z)$, com $\alpha = 1$ e $\beta = 3$:

$$E_{1,3}(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(k+3)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{(k+2)!} = \frac{1}{z^2} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^{k+2}}{(k+2)!} = \frac{e^z - 1 - z}{z^2}.$$

Generalizando os casos exemplificados em (i) e (ii), obtemos a seguinte relação:

$E_{\alpha,\beta}(z)$, com $\alpha = 1$, $\beta = m$, $m \in \mathbb{N}$ e $m \geq 2$:

$$E_{1,m}(z) = \frac{1}{z^{m-1}} \left\{ e^z - \sum_{k=0}^{m-2} \frac{z^k}{k!} \right\}.$$

2.3.4 Casos Particulares

Exemplos:

i) $E_{\alpha,\beta}(z)$, com $\alpha = 2$ e $\beta = 1$:

$$E_{2,1}(z^2) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^{2k}}{\Gamma(2k+1)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^{2k}}{(2k)!} = \cosh(z).$$

ii) $E_{\alpha,\beta}(z)$, com $\alpha = 2$ e $\beta = 2$:

$$E_{2,2}(z^2) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^{2k}}{\Gamma(2k+2)} = \frac{1}{z} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^{2k+1}}{(2k+1)!} = \frac{\sinh(z)}{z}.$$

iii) $E_{\alpha,\beta}(z)$, com $\alpha = 2$ e $\beta = 1$:

$$E_{2,1}(-z^2) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k z^{2k}}{\Gamma(2k+1)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k z^{2k}}{(2k)!} = \cos(z).$$

iv) $E_{\alpha,\beta}(z)$, com $\alpha = 2$ e $\beta = 2$:

$$E_{2,2}(-z^2) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k z^{2k}}{\Gamma(2k+2)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k z^{2k+1}}{(2k+1)!} = \frac{\text{sen}(z)}{z}.$$

2.3.5 Uma relação importante

Como foi visto anteriormente, apresentamos algumas relações para a função de Mittag-Leffler. Salientaremos, nesta seção, uma relação importante para este trabalho.

Esta relação é dada por:

$$E_{\alpha,\alpha+1}(-x^\alpha) = \frac{1 - E_\alpha(-x^\alpha)}{x^\alpha}. \quad (9)$$

De fato, pela definição da função de Mittag-Leffler com dois parâmetros, temos:

$$E_{\alpha,\alpha+1}(-x^\alpha) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-x^\alpha)^n}{\Gamma(\alpha n + \alpha + 1)} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-x^\alpha)^n}{\Gamma[\alpha(n+1) + 1]}.$$

Sem perda de generalidade, podemos reescrever a última equação da seguinte forma:

$$E_{\alpha,\alpha+1}(-x^\alpha) = -\frac{1}{x^\alpha} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-x^\alpha)^{n+1}}{\Gamma[\alpha(n+1) + 1]}.$$

Com isto,

$$E_{\alpha,\alpha+1}(-x^\alpha) = -\frac{1}{x^\alpha} \left[-1 + 1 - \frac{x^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} + \frac{(x^\alpha)^2}{\Gamma(2\alpha+1)} - \frac{(x^\alpha)^3}{\Gamma(3\alpha+1)} + \dots \right].$$

Assim,

$$E_{\alpha, \alpha+1}(-x^\alpha) = -\frac{1}{x^\alpha} \left[-1 + \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-x^\alpha)^n}{\Gamma(\alpha n + 1)} \right].$$

Sabemos por (7) que

$$E_\alpha(-x) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-x)^\alpha}{\Gamma(\alpha n + 1)},$$

assim, concluímos:

$$E_{\alpha, \alpha+1}(-x^\alpha) = \frac{1 - E_\alpha(-x^\alpha)}{x^\alpha}.$$

Abaixo, apresentamos o gráfico da relação (9) para alguns valores de α .

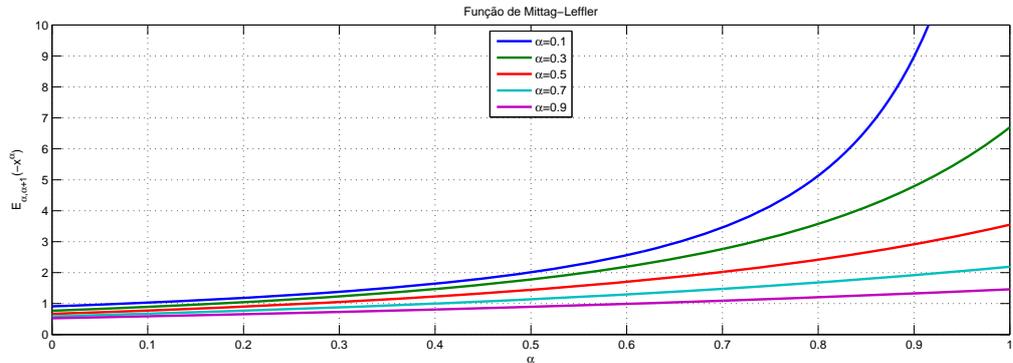


Figura 1: Gráfico de $E_{\alpha, \alpha+1}(x^\alpha)$ para diferentes valores de α .

2.3.6 Transformada de Laplace

Com o intuito de obter a Transformada de Laplace para a função de Mittag-Leffler, vamos calcular a transformada de Laplace da função $t^k e^{at}$.

Observemos que se $|z| < 1$,

$$\int_0^{\infty} e^{-t} e^{\pm zt} dt = \frac{1}{1 \mp z}. \quad (10)$$

De fato, por meio da representação em série de e^z temos:

$$\int_0^{\infty} e^{-t} e^{\pm zt} dt = \frac{1}{1 \mp z} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(\pm z)^k}{k!} \int_0^{\infty} e^{-t} t^k dt.$$

Devido à definição da função Gama (1), segue que:

$$\sum_{k=0}^{\infty} (\pm z)^k = \frac{1}{1 \mp z}.$$

Aplicando a derivada em relação a z em ambos os lados da equação (10), obtemos:

$$\int_0^{\infty} e^{-pt} t^k e^{\pm zt} dt = \frac{k!}{(1 \mp z)^{k+1}}, \text{ se } |z| < 1.$$

Com a seguinte mudança de variável, $\pm z = \pm a - p + 1$, temos:

$$\int_0^{\infty} e^{-pt} t^k e^{\pm at} dt = \frac{k!}{(p \mp a)^{k+1}}, \text{ se } \operatorname{Re}(p) > |a|,$$

isto é, a transformada de Laplace da função $t^k e^{\pm at}$.

Com este mesmo procedimento iremos calcular a Transformada de Laplace da função $t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(at^\alpha)$. Pela definição (8), temos que:

$$\mathcal{L} [t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(\pm at^\alpha)] = \int_0^{\infty} e^{-st} t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(\pm at^\alpha) dt = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(\pm a)^k}{\Gamma(\alpha k + \beta)} \int_0^{\infty} e^{-st} t^{\alpha k + \beta - 1} dt.$$

Introduzindo a mudança de variável $u = st$ e pela definição (1), temos:

$$\sum_{k=0}^{\infty} \frac{(\pm a)^k}{s^{\alpha k + \beta}} = \frac{1}{s^\beta} \sum_{k=0}^{\infty} \left(\frac{\pm a}{s^\alpha} \right)^k = \frac{1}{s^\beta} \frac{1}{1 \mp \frac{a}{s^\alpha}} = \frac{s^{\alpha-\beta}}{s^\alpha \mp a}.$$

Com isto, segue que:

$$\mathcal{L} [t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(\pm at^\alpha)] = \frac{s^{\alpha-\beta}}{s^\alpha \mp a}. \quad (11)$$

2.4 Função de Gel'fand-Shilov

Nesta seção, apresentaremos uma das funções primordiais do Cálculo Fracionário, a chamada função de Gel'fand-Shilov, função esta que é fundamental à introdução da Integral Fracionária, como vamos ver futuramente.

Definição 4 Seja n um número natural e ν um número não-inteiro, definimos a função de Gel'fand-Shilov de ordem n e ν respectivamente como:

$$\phi_n(t) = \begin{cases} \frac{t^{n-1}}{(n-1)!} & \text{se } t \geq 0 \\ 0 & \text{se } t < 0. \end{cases} \quad \text{e} \quad \phi_\nu(t) = \begin{cases} \frac{t^{\nu-1}}{\Gamma(\nu)} & \text{se } t \geq 0 \\ 0 & \text{se } t < 0. \end{cases}$$

Apresentamos abaixo, para alguns valores de α , o gráfico da função de Gel'fand-Shilov.

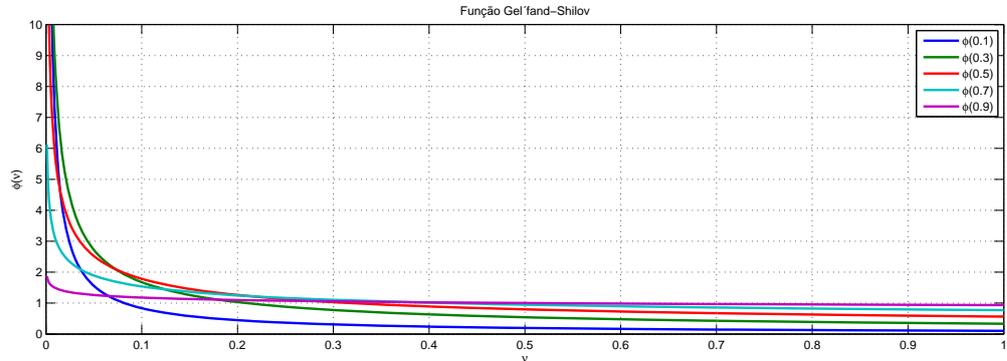


Figura 2: Gráfico da função de Gel'fand-Shilov.

2.4.1 Transformada de Laplace

A Transformada de Laplace da função de Gel'fand-Shilov é dada por:

$$\mathcal{L}[\phi_\alpha(t)] = s^{-\alpha} \quad (12)$$

De fato, aplicando a Transformada de Laplace na função de Gel'fand-Shilov, obtemos:

$$\mathcal{L}[\phi_\alpha(t)] = \int_0^\infty e^{-st} \frac{t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} dt = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^\infty e^{-st} t^{\alpha-1} dt.$$

Introduzindo a seguinte mudança de variável: $st = a \Rightarrow da = s dt$, segue que:

$$\frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^\infty e^{-a} \left(\frac{a}{s}\right)^{\alpha-1} \frac{da}{s} = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^\infty (e^{-a}) \frac{a^{\alpha-1}}{s^\alpha} da = \frac{s^{-\alpha}}{\Gamma(\alpha)} \int_0^\infty e^{-a} a^{\alpha-1} da.$$

Desse modo, pela definição da função Gama (1), temos:

$$\mathcal{L}[\phi_\alpha(t)] = \frac{s^{-\alpha}}{\Gamma(\alpha)} \Gamma(\alpha) = s^{-\alpha}.$$

3 CÁLCULO FRACIONÁRIO

O cálculo de ordem não inteira ou sua denominação clássica: *Cálculo Fracionário*, é quase tão antigo quanto o cálculo de ordem inteira usual, porém por não ter interpretações físicas e geométricas evidentes, o *cálculo fracionário* não foi difundido da mesma forma que o cálculo usual.

De fato, o cálculo de *ordem arbitrária*, teve sua origem em 30 de setembro de 1695. Em uma carta, l'Hôpital perguntou ao seu amigo Leibniz: “*É possível estender o conceito de uma derivada de ordem inteira*

$$D^n y \equiv \frac{d^n}{dx^n} y$$

quando n fosse igual a $\frac{1}{2}$?”. Em tom afirmativo, Leibniz concluiu que: $D^{\frac{1}{2}}x$ será igual à $x\sqrt{dx} : x$ e finalizou: “*Este é um aparente paradoxo do qual um dia importantes aplicações serão obtidas*” (Camargo (2009); Podlubny (1999); Miller & Ross (1993)).

Neste capítulo, vamos apresentar um prelúdio do cálculo fracionário e algumas das primeiras definições e elucubrações.

3.1 Um prelúdio ao Cálculo Fracionário

Brilhantes matemáticos contribuíram para a construção do Cálculo Fracionário³ (Camargo (2009)), dentre eles Euler, que escreveu que a utilização de interpolações na derivada facilitaria na obtenção das derivadas de ordem genérica, em 1730.

³Vamos utilizar a notação I quando nos referirmos ao operador integral e D para denotar o operador derivada.

A chamada Lei dos Expoentes, apresentada por Lagrange em 1772, foi fundamental para a extensão do cálculo fracionário, mesmo não sendo válida para toda função y quando n e m são arbitrários. Esta lei consiste em:

$$\frac{d^m}{dx^m} \cdot \frac{d^n}{dx^n} y = \frac{d^{m+n}}{dx^{m+n}} y. \quad (13)$$

Em 1819, Lacroix, almejando obter a derivada de ordem fracionária de um polinômio $y = x^m$, com n sendo um número natural e $m \geq n$, definiu a derivada fracionária da seguinte forma:

$$\frac{d^n}{dx^n} y = \frac{m!}{(m-n)!} x^{m-n}, \quad (14)$$

quando n não é um número inteiro, utilizando a função Gama (1), segue que:

$$\frac{d^n}{dx^n} y = \frac{\Gamma(m+1)}{\Gamma(m-n+1)} x^{m-n}. \quad (15)$$

A atualmente conhecida como representação integral de Fourier (Carmargo (2005)), foi apresentada em 1822 por Fourier da seguinte maneira:

$$f(x) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} f(\alpha) d\alpha \int_{-\infty}^{\infty} \cos[p(x-\alpha)] dp.$$

Considerando $k \in \mathbb{N}$, segue que:

i) $n = (1 + 4k)$:

$$\cos\left(x + \frac{n\pi}{2}\right) = -\text{sen}(x);$$

ii) $n = (2 + 4k)$:

$$\cos\left(x + \frac{n\pi}{2}\right) = -\cos(x);$$

iii) $n = (3 + 4k)$:

$$\cos\left(x + \frac{n\pi}{2}\right) = \text{sen}(x);$$

iv) $n = 4k$:

$$\cos\left(x + \frac{n\pi}{2}\right) = \cos(x).$$

Com isto, temos:

$$\frac{d^n}{dx^n} \cos[p(x - \alpha)] = p^n \cos\left[p(x - \alpha) + \frac{n\pi}{2}\right].$$

Para u arbitrário, Fourier definiu:

$$\frac{d^u}{dx^u} f(x) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} f(\alpha) d\alpha \int_{-\infty}^{\infty} p^u \cos\left[p(x - \alpha) + \frac{u\pi}{2}\right] dp.$$

Em 1832, Liouville definiu a partir das contribuições dadas por Abel e Fourier a seguinte relação (Camargo (2009)):

$$D^m e^{ax} = a^m e^{ax}.$$

Para u arbitrário, concluiu que:

$$D^u e^{ax} = a^u e^{ax}.$$

Naturalmente, se

$$f(x) = \sum_{n=0}^{\infty} c_n e^{a_n x},$$

podemos escrever para a derivada fracionária a conhecida Primeira Fórmula de Liouville:

$$D^\nu f(x) = \sum_{n=0}^{\infty} c_n a_n^\nu e^{a_n x}.$$

Sem perda de generalidade, esta expressão generaliza o conceito de derivada, uma vez que ν pode admitir um número natural, fracionário, real e até mesmo complexo. Entretanto, como esta função é atribuída a uma particular classe de funções, houve uma necessidade de desenvolver esta segunda definição:

$$I = \int_0^{\infty} u^{a-1} e^{-xu} du,$$

sendo $a > 0$ e $x > 0$.

Assim, introduzindo a seguinte mudança de variável $t = xu$, e tendo a definição da função Gama (1), temos:

$$I = \int_0^{\infty} u^{a-1} e^{-xu} du = x^{-a} \int_0^{\infty} t^{a-1} e^{-t} dt = x^{-a} \Gamma(a).$$

Introduzindo o operador D^ν em ambos os lados da equação apresentada acima e isolando x^{-a} , obtemos:

$$D^\nu x^{-a} = \frac{(-1)^\nu}{\Gamma(a)} \int_0^{\infty} u^{a+\nu-1} e^{-xu} du,$$

isto é,

$$D^\nu x^{-a} = \frac{(-1)^\nu \Gamma(a + \nu)}{\Gamma(a)} x^{-(a+\nu)}.$$

Percebe-se que mesmo com tanto uso dos artifícios matemáticos, a fórmula vale apenas para funções do tipo x^{-a} , com $a > 0$.

3.2 Um dilema pertinente

Como já foi dito neste trabalho, um dos motivos que dificultou o desenvolvimento do Cálculo Fracionário foi o fato de a derivada fracionária não possuir uma interpretação geométrica evidente.

Como vamos ver, a derivada de ordem fracionária de uma constante pode ser diferente de zero. Para que o cálculo fracionário generalize o cálculo de ordem inteira, necessita-se trabalhar nesta controvérsia para que esta teoria seja consistente. Este fato despertou grande interesse no pesquisador William Center que dedicou algum tempo a esta questão (Camargo (2009)).

Para ilustrar este fato, utilizando o método de Lacroix para o cálculo das derivadas e utilizando x^0 para denotar a constante, atribuindo $\frac{1}{2}$ à ordem da derivada, Center concluiu que

$$\frac{d^{\frac{1}{2}}}{dx^{\frac{1}{2}}} x^0 = \frac{1}{\Gamma(\frac{1}{2})} x^{-\frac{1}{2}} = \frac{1}{\sqrt{x\pi}}.$$

Desta vez, se utilizarmos a segunda definição de Liouville, segue que:

$$\frac{(-1)^{\frac{1}{2}}\Gamma(a + \frac{1}{2})}{\Gamma(a)}x^{-(a+\frac{1}{2})}.$$

Tomando o $\lim_{a \rightarrow 0} \Gamma(a) = \infty$, William Center concluiu:

$$D^{\frac{1}{2}}x^0 = \lim_{a \rightarrow 0} D^{\frac{1}{2}}x^{-a} = \lim_{a \rightarrow 0} \frac{(-1)^{\frac{1}{2}}\Gamma(a + \frac{1}{2})}{\Gamma(a)}x^{-(a+\frac{1}{2})} = 0.$$

Com isto, Center não afirmou qual das duas opções apresentadas era a correta, pois em ambos os casos as definições eram bem estruturadas, porém afirmou que este dilema se reduz ao fato do real etendimento de $\frac{d^u x^0}{dx^u}$.

4 A INTEGRAL FRACIONÁRIA

Neste capítulo apresentaremos a definição de integral de ordem arbitrária e a validade da lei dos expoentes para integrais fracionárias.

4.1 Integrais de Ordem n

Introduziremos o operador integral I para definir a integral de ordem inteira n de tal forma que⁴:

$$If(t) = \int_0^t f(t_1)dt_1$$

Com isto, temos:

$$I^2 f(t) = I[If(t)] = \int_0^t \int_0^{t_1} f(t_2)dt_2dt_1.$$

Analogamente,

$$I^3 f(t) = I[I^2 f(t)] = \int_0^t \int_0^{t_1} \int_0^{t_2} f(t_3)dt_3dt_2dt_1.$$

Desse modo, a integral de ordem n pode ser definida por:

$$I^n f(t) = \int_0^t \int_0^{t_1} \int_0^{t_2} \dots \int_0^{t_{n-2}} \int_0^{t_{n-1}} f(t_n)dt_n dt_{n-1} \dots dt_3 dt_2 dt_1.$$

Lema: Se $G(x, t)$ é uma função contínua em $[c, b] \times [c, b]$, com $c < x < b$, então temos que:

$$\int_c^x dx_1 \int_c^{x_1} G(x_1, t)dt = \int_c^x dt \int_t^x G(x_1, t)dx_1.$$

Em particular, para $G(x_1, t) = f(t)$ temos:

$$\int_c^x \int_c^{x_1} f(t)dx_1 dt = \int_c^x \int_t^x f(t)dt dx_1.$$

A demonstração deste lema pode ser encontrada em Stewart (2007).

⁴Também definimos, por conveniência, que $I^0 f(t) = f(t)$

4.1.1 Teorema

Considere $f(t) : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ integrável. A Integral de ordem $n \in \mathbb{N}$ é dada por (Camargo (2009)):

$$I^n f(t) = \phi_n(t) * f(t) = \int_0^t \phi_n(t - \tau) f(\tau) d\tau = \int_0^t \frac{(t - \tau)^{n-1}}{(n-1)!} f(\tau) d\tau, \quad (16)$$

na qual denotamos por $*$ o produto de convolução e $\phi_n(t)$ a função de Gel'fand-Shilov.

De fato, por indução matemática:

i) Para $n = 1$:

$$I^1 f(t) = \int_0^t f(\tau) d\tau = \int_0^t \frac{(t - \tau)^{1-1}}{(1-1)!} f(\tau) d\tau = \phi_1(t) * f(t).$$

ii) Consideremos válido: $I^n f(t) = \phi_n(t) * f(t)$.

Mostremos que $I^{n+1} f(t) = \phi_{n+1}(t) * f(t)$, isto é,

$$I^{n+1} f(t) = I[I^n f(t)] = I[\phi_n(t) * f(t)] = \int_0^t \phi_n(u) * f(u) du = \int_0^t \int_0^u \frac{(u - \tau)^{n-1}}{(n-1)!} f(\tau) d\tau du.$$

A partir disso e utilizando o Lema anterior, temos:

$$I^{n+1} f(t) = \int_0^t \int_\tau^t \frac{(u - \tau)^{n-1}}{(n-1)!} f(\tau) du d\tau.$$

Assim, podemos escrever

$$I^{n+1} f(t) = \int_0^t \frac{(t - \tau)^n}{n!} f(\tau) d\tau = \phi_{n+1}(t) * f(t).$$

Como queríamos demonstrar, de *(i)* e *(ii)* tem-se que:

$$I^n f(t) = \phi_n(t) * f(t).$$

4.2 Integrais Fracionárias

Visto que é válido

$$I^n f(t) = \phi_n(t) * f(t),$$

denotaremos uma integral de ordem fracionária ν de $f(t)$ segundo Riemann-Liouville a partir das definições das funções Gama e Gel'fand-Shilov.

4.2.1 Definição

Consideremos a função $f(t)$ integrável. Definimos a integral fracionária de Riemann-Liouville de ordem ν de $f(t)$ denotada por $I^\nu f(t)$, como⁵:

$$I^\nu f(t) = \phi_\nu(t) * f(t) = \int_0^t \frac{(t-\tau)^{\nu-1}}{\Gamma(\nu)} f(\tau) d\tau.$$

Naturalmente, a integral de ordem ν , $I^\nu f(t)$, está bem definida uma vez que a ordem não inteira restringue-se a função de Gel'fand-Shilov de ordem ν . A generalização do operador integral de ordem inteira para o de ordem não inteira se dá através da generalização fracionária do conceito de fatorial pela função Gama.

4.2.2 Outras definições

Note que a escolha do limite inferior da integral é arbitrária. De fato, existem outras duas escolhas para este limite que dão nome a outras definições. Quando o limite inferior é $-\infty$ temos a definição de Liouville e quando este limite é c , temos a definição de Riemann, isto é⁶

Definição 1: Sejam f uma função contínua por partes em $(0, \infty)$ e integrável em qualquer subintervalo de $[0, \infty)$ e $Re > 0$, para $t > 0$, definimos \mathbf{C} , a classe de funções que satisfazem esta definição, assim temos:

i) Versão de Riemann: com $x > c$

$${}_c I_x^\nu f(x) = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_c^x (x-t)^{\nu-1} f(t) dt; \quad (17)$$

ii) Versão de Liouville:

$${}_{-\infty} I_x^\nu f(x) = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_{-\infty}^x (x-t)^{\nu-1} f(t) dt; \quad (18)$$

⁵Conforme dito na introdução, alguns autores definem a integral de Riemann-Liouville como sendo a mesma integral com o limite inferior igual a c e não 0.

⁶Vale ressaltar que em (17), (18) e (19), são operadores lineares, isto é, se denotarmos por I qualquer uma dessas equações, f, g funções e α, β constantes, temos:

$$I[\alpha f(t) + \beta g(t)] = \alpha I f(t) + \beta I g(t)$$

iii) *Versão de Riemann-Liouville:*

$${}_0I_x^\nu f(x) = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_0^x (x-t)^{\nu-1} f(t) dt. \quad (19)$$

Em nosso trabalho consideramos apenas a definição de Riemann-Liouville.

4.3 Lei dos expoentes para Integrais Fracionárias

A conhecida lei dos expoentes no cálculo de ordem inteira diz respeito às leis da soma e comutação de expoentes dos operadores de derivada e integral. Definimos a lei dos expoentes para integrais e derivadas com $m, n = 0, 1, 2, \dots$, respectivamente como $I^m I^n = I^{m+n}$ e $D^m D^n = D^{m+n}$.

Nesta seção, verificaremos que a lei dos expoentes é válida para integrais fracionárias, porém esta propriedade não se aplica, em geral, quando nos referimos às derivadas de ordem fracionária como verificaremos no próximo capítulo.

Teorema Seja I o operador integral fracionário e $\alpha, \beta \geq 0$ temos que

$$I^\alpha I^\beta = I^{\alpha+\beta}, \quad (20)$$

isto é, a propriedade de semigrupo e, conseqüentemente, a propriedade comutativa (Atiyah & MacDonald (1969)), $I^\alpha I^\beta = I^\beta I^\alpha$, são satisfeitas.

Demonstração:

Consideremos a função de Gel'fand-Shilov definida em (2.4), $\phi_\alpha(t)$. Desse modo, como $\alpha > 0$, $\phi_\alpha(t) \in \mathbb{C}$, isto é, esta função é localmente absolutamente integrável em \mathbb{R}^+ .

Sabemos que a integral fracionária pode ser definida através do produto de convolução de duas funções, ou seja,

$$I^\alpha f(t) = \phi_\alpha(t) * f(t),$$

com $\alpha > 0$.

A partir disto, mostraremos a seguinte relação:

$$\phi_\alpha(t) * \phi_\beta(t) = \phi_{\alpha+\beta}(t).$$

Reescrevendo esta igualdade através da definição do Produto de Convolação, segue que:

$$\phi_\alpha(t) * \phi_\beta(t) = \int_0^t \frac{\tau^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} \frac{(t-\tau)^{\beta-1}}{\Gamma(\beta)} = \frac{t^{\beta-1}}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} \int_0^t \tau^{\alpha-1} \left(1 - \frac{\tau}{t}\right)^{\beta-1} d\tau.$$

Fazendo a seguinte mudança de variável $u = \frac{\tau}{t} \Rightarrow d\tau = tdu$, temos por (2) e (4),

$$\phi_\alpha(t) * \phi_\beta(t) = \frac{t^{\beta-1}}{\Gamma(\alpha+\beta)B(\alpha,\beta)} \int_0^1 (ut)^{\alpha-1} (1-u)^{\beta-1} (tdu).$$

Assim,

$$\frac{t^{\alpha+\beta-1}}{\Gamma(\alpha+\beta)B(\alpha+\beta)} \int_0^1 (u)^{\alpha-1} (1-u)^{\beta-1} (du),$$

então

$$\frac{t^{\alpha+\beta-1}}{\Gamma(\alpha+\beta)} = \phi_{\alpha+\beta}(t).$$

Com isto, temos os seguintes resultados:

$$i) I^\alpha f(t) = \phi_\alpha(t) * f(t), \text{ com } \alpha > 0;$$

$$ii) \phi_\alpha(t) * \phi_\beta(t) = \phi_{\alpha+\beta}(t).$$

A partir disso, iremos demonstrar a lei dos expoentes para Integrais Fracionárias do seguinte modo:

$$I^\alpha I^\beta f(t) = \phi_\alpha(t) * I^\beta f(t) = \phi_\alpha(t) * \phi_\beta(t) * f(t).$$

Assim ⁷,

$$\phi_{\alpha+\beta}(t) * f(t) = I^{\alpha+\beta} f(t).$$

⁷Consideremos f de tal forma que $I^\alpha f(t)$ é plausível para todo $\alpha > 0$.

4.3.1 Alguns exemplos

Para ilustrar o cálculo de integrais de ordem fracionária, discutiremos nesta subseção, alguns casos triviais.

Exemplo 1) Cálculo da integral de ordem não inteira α , da função $f(t) = t^0$.

Temos,

$$I^\alpha t^0 = \phi_\alpha(t) * t^0 = \int_0^t (t - \tau)^0 \left[\frac{\tau^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} \right] d\tau,$$

ou seja,

$$I^\alpha t^0 = \left[\frac{\tau^\alpha}{\alpha \Gamma(\alpha)} \right]_{\tau=0}^{\tau=t} = \frac{t^\alpha}{\Gamma(\alpha + 1)}.$$

Exemplo 2) Cálculo da integral de ordem não inteira ν do monômio x^μ com $\mu > -1$, função esta pertencente à classe⁸ **C**.

Segue da definição em (19) que:

$$I^\nu x^\mu = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_0^x (x - t)^{\nu-1} t^\mu dt = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_0^x \left[x \left(1 - \frac{t}{x} \right) \right]^{\nu-1} t^\nu dt.$$

Introduzindo a seguinte mudança de variável $u = \frac{t}{x}$ a equação pode ser escrita:

$$I^\nu x^\mu = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_0^1 x^\nu (1 - u)^{\nu-1} (xu)^\mu du = \frac{x^{\nu+\mu}}{\Gamma(\nu)} \int_0^1 u^\mu (1 - u)^{\nu-1} du.$$

De acordo com a definição da função Beta e a relação mostrada em (4), temos:

$$\frac{x^{\nu+\mu}}{\Gamma(\nu)} B(\mu + 1, \nu) = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu + \nu + 1)} x^{\nu+\mu}.$$

Assim, podemos escrever

$$I^\nu x^\mu = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu + \nu + 1)} x^{\nu+\mu}. \quad (21)$$

⁸Classe **C**: Seja uma função f contínua por partes em $(0, \infty)$, com $-1 < \mu < 0$, em uma vizinhança da origem onde sua integral fracionária também é definida.

5 DERIVADAS FRACIONÁRIAS

No capítulo anterior, apresentamos uma versão fracionária para o operador integral I^ν de ordem ν com $Re(\nu) > 0$.

Vamos admitir, sem perda de generalidade, que a Integral Fracionária é uma antiderivada e atentemos também ao fato que a derivada é admitida como operação inversa à esquerda da integração.

Neste capítulo, apresentaremos uma forma generalizada para o tão conhecido e trabalhado operador diferencial $D = \frac{d}{dx}$.

Como vamos ver, o sucesso para a utilização do cálculo fracionário, dá-se a partir de uma boa escolha do operador fracionário. Vamos apresentar algumas das mais importantes definições para a derivada fracionária.

5.1 Definição de Riemann-Liouville

Para definir a Derivada Fracionária de Riemann-Liouville introduziremos o operador derivada D , sendo este inverso à esquerda da integral fracionária, isto é $\frac{d}{dt}If(t) = f(t)$.⁹

Considerando a lei dos expoentes (13), a definição de Riemann-Liouville, baseia-se em (Camargo (2009)):

⁹Note que:

$$I[f'(t)] = \int_0^t f'(t_1)dt_1 = f(t) - f(0).$$

Por outro lado, considerando F , uma primitiva de $f(t)$,

$$\frac{d}{dt}If(t) = \frac{d}{dt} \int_0^t f(t_1)dt_1 = \frac{d}{dt}[F(t) - F(0)] = f(t).$$

Seja β um número complexo com $Re(\beta) > 0$, considerando n o menor inteiro maior que $Re(\beta)$, isto é, $n - 1 \leq Re(\beta) < n$ e $\nu = n - \beta$, temos então que $0 < Re(\nu) \leq 1$.

Com isto, a Derivada de Riemann-Liouville de ordem β de $f(x)$, com $x > 0$, denotada por ${}_0D_x^\beta$ é

$${}_0D_x^\beta f(x) = D^n [I^\nu f(x)] = D^n [\phi_\nu(t) * f(t)], \quad (22)$$

onde:

D^n : a derivada de ordem n inteira,

I^ν : integral de Riemann-Liouville de ordem ν conforme definido na equação (19).

Com isto, a derivada fracionária de $f(x)$ de ordem β , com $x > 0$ e $\beta \in \mathbb{C}$, é um operador inverso à **esquerda**¹⁰ de I^β , isto é, sejam J o operador identidade e n um número natural, temos:

$${}_0D_x^\beta I^\beta = J.$$

Para ilustrar a definição apresentada, calcularemos a derivada de ordem não inteira β do monômio x^μ com $\mu > -1$, $Re(\nu) > 0$ e $x > 0$.

De fato, pela equação (22) temos¹¹:

$$D^\beta f(x) = D^n [I^\nu x^\mu].$$

Pelo exemplo apresentado no capítulo anterior, sabemos que:

$$I^\nu x^\mu = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu + \nu + 1)} x^{\nu + \mu}.$$

¹⁰Note também que, seja J o operador identidade temos

$${}_0D_x^\beta I^\beta = J \neq I_0^\beta D_x^\beta.$$

¹¹Iremos omitir os subíndices do operador fracionário D quando estivermos utilizando a definição de *Riemann-Liouville*, colocando apenas nos casos que possam apresentar alguma ambiguidade.

Pela equação (22), temos:

$$D^\beta x^\mu = D^n \left[\frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu + \nu + 1)} x^{\nu + \mu} \right] = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\nu + \mu - n + 1)} x^{\mu + \nu - n}.$$

Como $\nu = n - \beta$ a equação acima pode ser escrita como:

$$D^\beta x^\mu = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu + 1 - \beta)} x^{\mu - \beta}. \quad (23)$$

5.2 Definição de Caputo

Segundo Caputo, a derivada fracionária é a integral fracionária de uma derivada de ordem inteira que difere apenas na ordem dos operadores lineares (integral e derivada) da definição proposta por Riemann-Liouville na seção anterior (Gorenflo & Mainardi (2000)).

Tomando $\beta \in \mathbb{C}$, $Re(\beta) > 0$, considerando n o maior inteiro maior que $Re(\beta)$, ou seja, $n - 1 < Re(\beta) \leq n$ e $\nu = n - \beta$, isto é $0 < Re(\nu) \leq 1$, a derivada de ordem β de $f(x)$, com $x > 0$, denotada por D_*^β é definida como sendo:

$$D_*^\beta f(x) = I_x^\nu [D^n f(x)] = \phi_\nu(t) * [D^n f(t)]. \quad (24)$$

Neste caso, tanto na definição de Riemann-Liouville quanto de Caputo, os índices têm o mesmo significado, com exceção do índice $*$.

Claramente definimos, para o caso que β seja um número real, $D_*^\beta = D^n$, isto é¹²,

i) $n - 1 < \beta < n$:

$$D_*^\beta f(t) = \frac{1}{\Gamma(n - \beta)} \int_0^t \frac{f^n(\tau)}{(t - \tau)^{\beta + 1 - n}} d\tau,$$

ii) $\beta = n$:

$$D_*^\beta f(t) = \frac{d^n}{dt^n} f(t).$$

¹²Como consequência da definição, se $\beta = n$ então $D^\beta[f(x)] = I^{n-\beta}[D^n f(x)] = I^{n-n}[D^n f(x)] = I^0[D^n f(x)] = D^n f(x)$, isto é, a derivada usual é um caso particular. O caso da derivada segundo Riemann-Liouville é análogo.

Naturalmente, pelo fato desta definição requerer a integrabilidade da derivada de ordem n da função, a definição proposta por Caputo é mais restritiva que a definida por Riemann-Liouville. Com isto, vamos considerar esta hipótese satisfeita, sempre que utilizarmos o operador D_*^β .

Da mesma forma que apresentamos o cálculo da derivada de ordem não inteira β para a derivada segundo a definição de Riemann-Liouville, faremos o mesmo cálculo com função $f(x) = x^\mu$, com $\mu > -1$, $\mu \neq 0$, $Re(\nu) > 0$ e $x > 0$.

Para tanto, sabemos que:

i)

$$D^n x^\mu = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu - n + 1)} x^{\mu-n},$$

ii) De acordo com a equação (21):

$$I^\nu x^{\mu-n} = \frac{\Gamma(\mu - n + 1)}{\Gamma(\mu - n + \nu + 1)} x^{\mu-n-\nu}.$$

De (*i*) e (*ii*), temos:

$$I^\nu [D^n x^\mu] = D_*^\beta x^\mu = I^\nu \left[\frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu - n + 1)} x^{\mu-n} \right] = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu + \nu - n + 1)} x^{\mu+\nu-n}.$$

Tomando $\nu = n - \beta$ recuperamos o resultado obtido para a derivada de ordem fracionária segundo *Riemann-Liouville*, isto é,

$$D_*^\beta x^\mu = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu + 1 - \beta)} x^{\mu-\beta}.$$

5.2.1 Generalização da função e^t

Como vamos ver no próximo capítulo, a função de Mittag-Leffler é de suma importância para as nossas aplicações. Com isto, considere dois casos para a função de Mittag-Leffler de um parâmetro: $E_\alpha(t)$ e $E_\alpha(t^\alpha)$. Iremos discutir brevemente qual destes casos é mais conveniente para generalizar e^t tanto para recuperar e^t quanto a propriedade clássica $\frac{d}{dt} e^t = e^t$. Temos assim,

i) Caso $E_\alpha(t)$:

$$\frac{d^\alpha}{dt^\alpha} E_\alpha(t) = \frac{d^\alpha}{dt^\alpha} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{t^k}{\Gamma(\alpha k + 1)},$$

a partir disso, temos:

$$\sum_{k=1}^{\infty} \frac{d^\alpha}{dt^\alpha} \frac{t^k}{\Gamma(\alpha k + 1)} = \sum_{k=1}^{\infty} \frac{\Gamma(k + 1)}{\Gamma(k - \alpha + 1) \Gamma(\alpha k + 1)} t^{k-\alpha} \neq E_\alpha(t).$$

Temos também que $\lim_{\alpha \rightarrow 1} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{t^k}{\Gamma(\alpha k + 1)} = e^t$.

Para ilustrar este caso, apresentaremos um gráfico para $E_\alpha(t)$ e outro para $E_\alpha(-t)$, assim temos respectivamente:

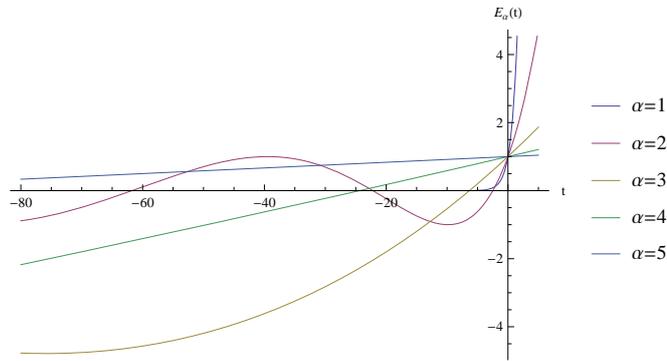


Figura 3: Gráfico de $E_\alpha(t)$.

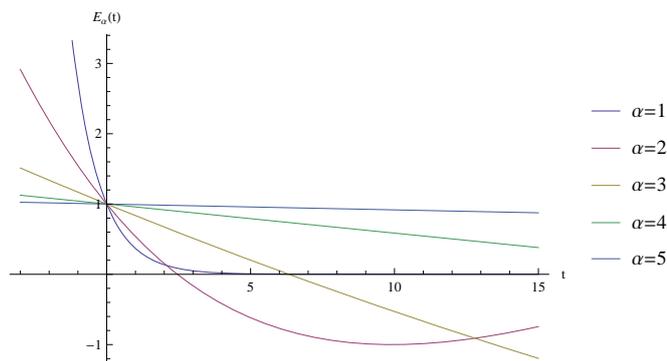


Figura 4: Gráfico de $E_\alpha(-t)$.

ii) Caso $E_\alpha(t^\alpha)$:

$$\frac{d^\alpha}{dt^\alpha} E_\alpha(t^\alpha) = \frac{d^\alpha}{dt^\alpha} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(t^\alpha)^k}{\Gamma(\alpha k + 1)},$$

assim:

$$\sum_{k=1}^{\infty} \frac{d^\alpha}{dt^\alpha} \frac{t^{\alpha k}}{\Gamma(\alpha k + 1)} = \sum_{k=1}^{\infty} \frac{\Gamma(\alpha k + 1)}{\Gamma(\alpha k - \alpha + 1) \Gamma(\alpha k + 1)} t^{\alpha k - \alpha} = \sum_{k=1}^{\infty} \frac{t^{\alpha(k-1)}}{\Gamma[\alpha(k-1) + 1]}.$$

Tomando $n = k - 1$, obtemos:

$$\sum_{n=0}^{\infty} \frac{t^{\alpha n}}{\Gamma(\alpha n + 1)} = E_\alpha(t^\alpha).$$

Também temos que $\lim_{\alpha \rightarrow 1} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{t^{\alpha k}}{\Gamma(\alpha k + 1)} = e^t$.

A seguir os gráficos para os casos em que $E_\alpha(t^\alpha)$ e $E_\alpha(-t^\alpha)$ respectivamente:

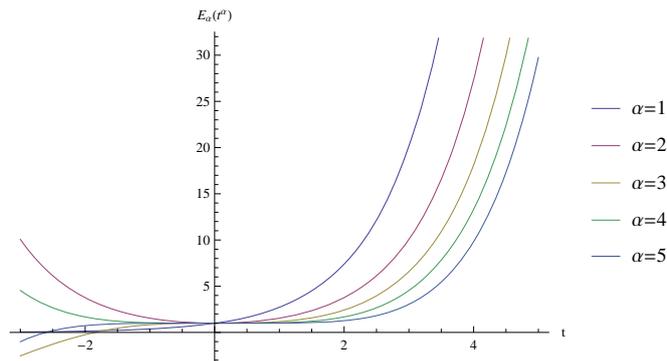


Figura 5: Gráfico de $E_\alpha(t^\alpha)$.

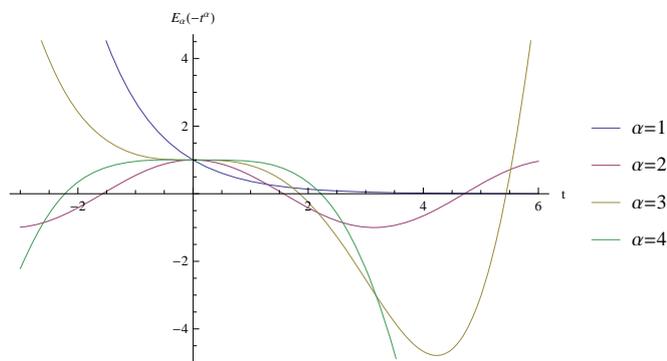


Figura 6: Gráfico de $E_\alpha(-t^\alpha)$.

Logo, $E_\alpha(t^\alpha)$ é a generalização mais conveniente para e^t .

5.3 Riemann-Liouville x Caputo

Ressaltamos inicialmente que as derivadas fracionárias de Caputo e Riemann-Liouville são operadores não locais, o que difere bastante estas definições da definição usual de derivada¹³. Com isto, para o êxito da utilização do cálculo fracionário requer a melhor escolha do operador derivada segundo a conveniência de cada questão.

Antes de definirmos a derivada segundo Grünwald-Letnikov, apresentaremos nesta seção uma breve discussão envolvendo as definições segundo Caputo e Riemann-Liouville, visto que elas diferem na ordem dos operadores integral e derivada, ou seja, ao permutar a ordem da integral e a derivada fracionária, alteramos o resultado final.

De fato, seja uma função $f(t)$ a qual possa aplicar a integral e a derivada de ordem não-inteira, então:

$$D^\beta f(t) = D^m [I^{m-\beta} f(t)] \neq I^{m-\beta} [D^m f(t)] = D_*^\beta f(t).$$

Por outro lado, a comutação entre os operadores integral e derivada é possível quando em $t = 0^+$ pois $f(t)$ e suas derivadas de ordem inteira menores que m se anulam.

Para ilustrar este fato e para salientar que as versões de Riemann-Liouville e Caputo são correspondentes em alguns casos, notamos que a derivada fracionária da função $f(x) = x^\mu$ de ordem $\beta \in R$, com $\mu \neq 0$ e $\mu > -1$, coincidem nestas condições pois para todo $n \leq m - 1$, temos $f^{(n)}(0^+) = 0$.

De fato, integrando por partes $m - 1 < \beta < m$ e $t > 0$, resulta em:

$$D^\beta f(t) = D_*^\beta f(t) + \sum_{k=0}^{m-1} \frac{t^{k-\beta}}{\Gamma(k-\beta+1)} f^{(k)}(0^+).$$

¹³De fato, estas definições são dadas a partir da integral e por isso preservam os chamados efeitos de memória (Camargo (2009)).

Pela equação (23), podemos reescrever a equação acima como:

$$D_*^\beta f(t) = D^\beta \left[f(t) - \sum_{k=0}^{m-1} \frac{t^k}{k!} f^{(k)}(0^+) \right].$$

Com isto, a derivada fracionária segundo Caputo, abrange tanto os valores iniciais da função $f(t)$ quanto suas respectivas derivadas de ordem inteira menores que $m - 1$. Este fato leva alguns autores a considerar a derivada segundo Caputo mais precisa do que a de Riemann-Liouville, uma vez considerada a interpretação física desta definição.

Como foi visto, as derivadas fracionárias segundo Riemann-Liouville e Caputo coincidem para polinômios não-constantas, mas diferem para constantes.

De fato, segundo Caputo, tomamos a derivada de ordem inteira da função para posteriormente aplicarmos a integral fracionária de ordem β , com isto, a derivada fracionária de uma constante é nula, isto é¹⁴

$$D_*^\beta = 0.$$

5.3.1 Transformada de Laplace

Um outro ponto que difere a definição de derivada fracionária de Riemann-Liouville e Caputo é a transformada de Laplace. A transformada de Laplace para a derivada fracionária segundo Riemann-Liouville requer o conhecimento de condições iniciais em termos das suas derivadas de ordem $k = 1, 2, 3, \dots, m - 1$ e da integral fracionária $I^{m-\beta}$ de forma que, seja $\mathcal{L}[f(t)] = F(s)$ e $m - 1 < \beta < m$, temos:

$$\mathcal{L}[D^\beta f(t)] = s^\beta F(s) - \sum_{k=0}^{m-1} D^k I^{m-\beta} f(0^+) s^{m-1-k}, \quad (25)$$

de forma análoga, temos para a inversa

$$\mathcal{L}^{-1} \left[s^\beta F(s) - \sum_{k=0}^{m-1} D^k I^{m-\beta} f(0^+) s^{m-1-k} \right] = D^\beta f(t). \quad (26)$$

¹⁴Note que as derivadas para polinômios não constantes coincidem, diferem para os polinômios constantes e para polinômios do tipo x^{-1} usa-se a derivada segundo Weyl (Camargo (2009)).

A transformada de Laplace para a derivada fracionária segundo Caputo (Podlubny (1999)) incorpora os valores iniciais da função e de suas derivadas de ordem inteira que tem interpretações físicas (Camargo (2009)). Assim temos:

$$\mathcal{L}[D_*^\beta f(t)] = s^\beta F(s) - \sum_{k=0}^{m-1} f^{(k)}(0) s^{\beta-1-k}.$$

De fato, a partir da definição da derivada segundo Caputo e aplicando a Transformada de Laplace, segue:

$$\mathcal{L}[D_*^\beta f(t)] = \mathcal{L}[I^{m-\beta} D^m f(t)].$$

Pela definição de integral fracionária, temos:

$$\mathcal{L}[D_*^\beta f(t)] = \mathcal{L}[I^{m-\beta} D^m f(t)] = \mathcal{L}[\phi_{m-\beta}(t) * D^m f(t)].$$

Como a transformada de Laplace do produto usual de duas funções, geralmente não é o produto das transformadas, definimos o Produto de Convolução, que é um produto conveniente para que a propriedade da transformada do produto de convolução seja o produto das transformadas. Com isto, utilizando o resultado da equação (12) temos

$$\mathcal{L}[\phi_{m-\beta}(t)] * \mathcal{L}[D^m f(t)] = s^{\beta-m} \mathcal{L}[D^m f(t)], \quad (27)$$

ou seja,

$$\mathcal{L}[D_*^\beta f(t)] = s^{\beta-m} \left[s^m \mathcal{L}[f(t)] - \sum_{k=0}^{m-1} s^{m-1-k} f^{(k)}(0) \right].$$

Assim, podemos escrever

$$\mathcal{L}[D_*^\beta f(t)] = s^\beta \mathcal{L}[f(t)] - \sum_{k=0}^{m-1} s^{\beta-1-k} f^{(k)}(0).$$

Salientando o caso particular em que $0 < \beta \leq 1$ e $m = 1$, temos:

$$\mathcal{L}[D_*^\beta f(t)] = s^\beta \mathcal{L}[f(t)] - s^{\beta-1} f(0). \quad (28)$$

De maneira análoga, sua transformada de Laplace inversa é dada por:

$$\mathcal{L}^{-1} \left[s^\beta F(s) - \sum_{k=0}^{m-1} f^{(k)}(0) s^{\beta-1-k} \right] = D_*^\beta f(t).$$

Neste trabalho, utilizaremos a definição da derivada fracionária segundo Caputo, uma vez que esta derivada é mais pertinente a problemas físicos. Para ilustrar este fato, considere o problema:

Sabendo que uma partícula se desloca com aceleração constante $a(t) = a$ e que sua velocidade inicial e posição inicial são $v(0) = 0$ e $S(0) = 0$ respectivamente, determine sua equação de movimento $S(t)$.

Solução: Sabemos que $\frac{dv}{dt} = a(t)$, $\frac{dS}{dt} = v(t)$ e $\frac{d^2S}{dt^2} = a(t)$. Com isto, temos

$$\frac{dv}{dt} = a(t) \Rightarrow v(t) = \int a dt \Rightarrow v(t) = at + c_1,$$

com c_1 uma constante.

Como $v(0) = c_1$, temos $v(t) = at + v(0)$.

Temos também

$$\frac{dS}{dt} = v(0) + at \Rightarrow S(t) = \int [v(0) + at] dt \Rightarrow S(t) = v(0)t + \frac{at^2}{2} + c_2,$$

com c_2 outra constante.

Da mesma forma, como $S(0) = c_2$, temos

$$S(t) = S(0) + v(0)t + \frac{at^2}{2}.$$

De acordo com o problema de valor inicial, temos que $S(t) = \frac{at^2}{2}$.

Sabemos que $\frac{d^2S}{dt^2} = a(t)$, com isto, iremos resolver a generalização fracionária do problema anterior substituindo a derivada de ordem 2 por uma de ordem $1 < \alpha \leq 2$, *i.e.*, $\frac{d^\alpha S}{dt^\alpha}$. Tomando $\mathcal{L}[S(t)] = S(s)$, segundo a definição da transformada de Laplace de Riemann-Liouville, temos

$$\mathcal{L}\left[\frac{d^\alpha S}{dt^\alpha}\right] = \mathcal{L}[a(t)],$$

então pela equação (25) e com $m = 2$ obtemos

$$s^\alpha S(s) - \sum_{k=0}^1 D^k I^{2-\alpha} S(0) s^{1-k} = \frac{a}{s}.$$

Assim, temos

$$s^\alpha S(s) - I^{2-\alpha} S(t)|_{t=0} s^1 - DI^{2-\alpha-1} S(t)|_{t=0} s^0 = \frac{a}{s}.$$

Note que, como não temos informações sobre $I^{2-\alpha} S(t)|_{t=0}$ não conseguimos resolver este problema. Por outro lado, tomando a derivada de Caputo, obtemos:

$$s^\alpha S(s) - \sum_{k=0}^1 S^k(0) s^{\alpha-1-k} = \frac{a}{s}.$$

Da mesma forma, temos:

$$s^\alpha S(s) - S(0) s^{\alpha-1} - S'(0) s^{\alpha-2} = \frac{a}{s}.$$

A partir das condições iniciais do problema, $S(0) = 0$ e $S'(0) = 0$, segue que

$$S(s) = \frac{a}{s^{\alpha+1}} \Rightarrow S(s) = a s^{-(\alpha+1)} \Rightarrow S(t) = a \phi_{\alpha+1}(t).$$

Por fim, temos

$$S(t) = a \frac{t^\alpha}{\Gamma(\alpha + 1)}.$$

Com $\alpha = 2$, obtemos

$$S(t) = a \frac{t^\alpha}{\Gamma(3)} \Rightarrow S(t) = a \frac{t^2}{2}.$$

Desta forma, recuperamos a solução do problema inicial. Mostrando assim, a maior conveniência da definição de Caputo.

5.4 Definição segundo Grünwald-Letnikov

Apresentaremos a definição da derivada fracionária segundo Grünwald-Letnikov, sendo esta de grande aplicabilidade em problemas numéricos (Lorenzo & Hartley (1998)).

Considere uma função $f(x)$ definida em um intervalo qualquer e seja x_0 um ponto fixo no interior deste intervalo. Pela definição de derivada, temos:

$$D^1 f(x_0) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(x_0) - f(x_0 - h)}{h},$$

$$D^2 f(x_0) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(x_0) - 2f(x_0 - h) + f(x_0 - 2h)}{h^2},$$

Pelo triângulo de Pascal e utilizando indução matemática, segue que:

$$D^n f(x_0) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{\sum_{m=0}^{\infty} (-1)^m \binom{n}{m} f[x_0 - mh]}{h^n}.$$

Com isto, a generalização da equação acima é dada com $\beta \in R$ para D^β calculado em x_0 da função f , isto é, a definição de Grünwald-Letnikov é expressa por:

$$D^\beta f(x_0) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{\sum_{m=0}^{\infty} (-1)^m \binom{\beta}{m} f[x_0 - mh]}{h^\beta}. \quad (29)$$

Vale ressaltar que o resultado obtido quando calculamos a derivada fracionária de ordem β de um polinômio não constante segundo Riemann-Liouville ou Caputo, encontramos este mesmo resultado quando utilizamos a definição segundo Grünwald-Letnikov, (Camargo (2009); Podlubny (1999); Miller & Ross (1993)) ou seja,

$${}_0D_x^\beta x^\mu = D_*^\beta x^\mu = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu - \beta + 1)} x^{\mu - \beta}. \quad (30)$$

Note que a equação (29) é o paradoxo citado na carta de Leibniz para l'Hôpital em 30 de setembro de 1695.

5.5 Leis dos Expoentes para a Derivada Fracionária

De maneira geral, os operadores D_*^β e D^β não satisfazem a propriedade da chamada lei dos expoentes, diferentemente do operador integral visto anteriormente.

Para tanto, temos dois casos a considerar:

$$i) D^\alpha D^\beta f(t) = D^\beta D^\alpha f(t) \neq D^{\alpha+\beta} f(t);$$

$$ii) D^\alpha D^\beta g(t) \neq D^\beta D^\alpha g(t) = D^{\alpha+\beta} g(t).$$

No caso (i), considere a equação (23) e seja $f(t) = t^{-\frac{1}{2}}$ com a ordem fracionária $\alpha = \beta = \frac{1}{2}$, obtemos: $D^{\frac{1}{2}} D^{\frac{1}{2}} f(t) = 0$, da mesma forma, $D^{\frac{1}{2}} D^{\frac{1}{2}} f(t) = 0$, porém $D^{\frac{1}{2}+\frac{1}{2}} f(t) \neq 0$.

Em relação ao caso (ii), ilustraremos o seguinte contra exemplo também utilizando a equação (23) e $\alpha = \frac{1}{2}$, porém agora $g(t) = t^{\frac{1}{2}}$ e $\beta = \frac{3}{2}$. Assim,

$$D^{\frac{1}{2}} g(t) = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \quad \text{e} \quad D^{\frac{3}{2}} g(t) = 0,$$

porém

$$D^{\frac{1}{2}} D^{\frac{3}{2}} g(t) = 0.$$

Por outro lado, podemos escrever

$$D^{\frac{3}{2}} D^{\frac{1}{2}} g(t) = \frac{-t^{\frac{3}{2}}}{4} \quad \text{e} \quad D^{\frac{1}{2}+\frac{3}{2}} g(t) = D^2 g(t) = \frac{-t^{\frac{3}{2}}}{4}.$$

A partir disso, apresentaremos o seguinte teorema cuja demonstração completa está em Miller & Ross (1993):

Teorema Seja $f(t) = t^\lambda \eta(t)$ ou $f(t) = t^\lambda \ln t \eta(t)$, onde $\lambda > -1$ e

$$\eta(t) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n t^n$$

com raio de convergência R , para $0 \leq t < R$, são válidas as seguintes fórmulas:

$$i) \mu \geq 0 \text{ e } 0 \leq \nu \leq \mu \Rightarrow D^\nu I^\mu f(t) = I^{\mu-\nu} f(t);$$

$$ii) \mu \geq 0 \text{ e } \nu > \mu \Rightarrow D^\nu I^\mu f(t) = D^{\mu-\nu} f(t);$$

$$iii) 0 \leq \mu < \lambda + 1 \text{ e } \nu \geq 0 \Rightarrow D^\nu D^\mu f(t) = D^{\mu+\nu} f(t).$$

6 APLICAÇÕES

Neste capítulo mencionamos inicialmente algumas das mais diversas aplicações do Cálculo Fracionário. Estas aplicações abrangem amplamente o campo do conhecimento clássico, assim como equação integral de Abel, problemas de viscoelasticidade, e também aos campos menos conhecidos como divisores de tensão generalizadas, multipolos fracionários, condutância elétrica de sistemas biológicos, entre outros (Podlubny (1999); de Oliveira & Maiorino (2003); Camargo et al. (2008)).

Além de ter grande aplicabilidade em problemas advindos do cálculo de ordem inteira, o Cálculo Fracionário descreve mais precisamente fenômenos naturais, em destaque aos que tem dependência temporal, uma vez que ao comparar o cálculo de ordem inteira com o de ordem não inteira, nota-se que as derivadas fracionárias descrevem de maneira conveniente efeitos de memória e propriedades hereditárias¹⁵.

Como foi dito, a solução de uma equação diferencial fracionária é expressa em termos de um parâmetro correspondente à ordem da derivada e a solução da respectiva equação de ordem inteira é recuperada para um valor particular deste parâmetro. Em muitos casos, não é inteira a ordem da derivada que torna a solução da equação mais próxima da realidade (El-Sayed et al. (2007); Camargo (2009)). A metodologia utilizada neste trabalho para analisar equações fracionárias será a da transformada integral de Laplace, isto é, vamos aplicar a transformada de Laplace na equação, obtendo assim uma equação algébrica, resolver esta equação e, através da transformada de Laplace inversa, vamos recuperar a solução do problema de partida.

Consideremos agora, um particular problema que envolve o crescimento de uma população de bactérias. Sabendo que nesta população o número de bactérias

¹⁵Dado o caráter não local das derivadas fracionárias.

no instante t varia em uma taxa proporcional a este número, iremos resolver a equação diferencial ordinária associada a este problema.

Sendo $P(t)$ a população de bactérias e k a constante de proporcionalidade, temos:

$$\frac{dP(t)}{dt} = kP(t) \Rightarrow \frac{dP(t)}{P(t)} = kdt \Rightarrow \int \frac{dP(t)}{P(t)} = \int kdt.$$

Assim, podemos escrever

$$\ln P(t) = kt + \ln c \Rightarrow P(t) = e^{kt}c.$$

Seja c a população inicial, logo

$$P(0) = c \Rightarrow P(t) = e^{kt}P(0).$$

Abaixo, uma figura de bactérias em um meio ideal, isto é, uma substância que permite a nutrição, o crescimento e a multiplicação dos microorganismos.

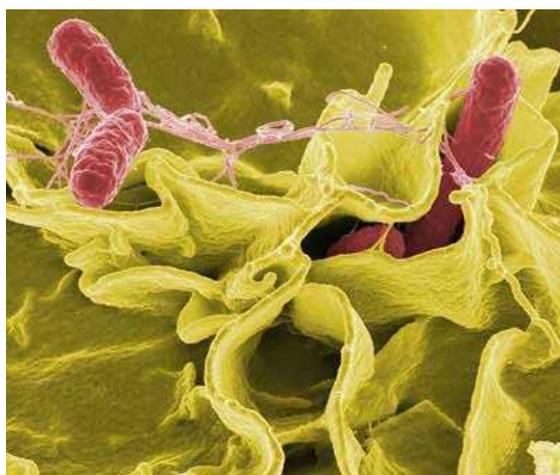


Figura 7: Bactérias em um meio ideal. Figura extraída de: <http://www.rocketswag.com/medicine/disease-prevention/infectious-diseases/bacteria/What-Helps-Bacteria-Grow.html>; acessada em 15 jan. 2014.

Como sabemos, há uma série de fatores que influenciam o crescimento da população tais como temperatura, quantidade de alimento, oxigênio, dentre outros. Naturalmente, uma condição não ideal destes fatores levariam a uma diminuição no crescimento da população. Ao invés de considerar cada um destes fatores na

equação diferencial ordinária, vamos supor que a taxa de variação seja menor, i.e., vamos substituir a derivada de ordem 1 por uma derivada de ordem $0 < \alpha \leq 1$, ou seja,

$$\frac{d^\alpha P(t)}{dt^\alpha} = kP(t).$$

Utilizando o método das transformadas, segue:

$$\mathcal{L}[D^\alpha P(t)] = \mathcal{L}[kP(t)].$$

Iremos calcular separadamente cada lado da igualdade, dessa forma:

i) Primeiramente, iremos calcular o lado esquerdo da igualdade. Assim, pela equação (27) temos:

$$\mathcal{L}[D^\alpha P(t)] = \mathcal{L}[\phi_{n-\alpha}(t)D^n P(t)] = \mathcal{L}[\phi_{n-\alpha}(t)] \mathcal{L}[D^n P(t)].$$

Pela definição da derivada de Caputo, como $0 < \alpha \leq 1$ temos que $n = 1$, e considerando $\mathcal{L}[P(t)] = F(s)$, segue:

$$\mathcal{L}[\phi_{1-\alpha}(t)] \mathcal{L}[DP(t)] = s^{\alpha-1}[sF(s) - P(0)] = s^\alpha F(s) - s^{\alpha-1}P(0).$$

ii) O outro lado da igualdade temos:

$$\mathcal{L}[kP(t)] = k\mathcal{L}[P(t)] = kF(s).$$

Por fim, de *i)* e *ii)*:

$$s^\alpha F(s) - s^{\alpha-1}P(0) = kF(s) \Rightarrow F(s)[s^\alpha - k] = s^{\alpha-1}P(0).$$

Assim,

$$F(s) = \frac{s^{\alpha-1}P(0)}{s^\alpha - k}.$$

Pela equação (11) e tomando $\beta = 1$ e $a = k$, segue o seguinte resultado:

$$\mathcal{L}[t^0 E_\alpha(kt^\alpha)] = \frac{s^{\alpha-1}P(0)}{s^\alpha - k}.$$

Sabendo que $P(t) = \mathcal{L}^{-1}[F(s)]$, temos:

$$P(t) = \mathcal{L}^{-1}\left[\frac{s^{\alpha-1}P(0)}{s^\alpha - k}\right] = P(0)\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha - k}\right],$$

de onde podemos escrever

$$P(t) = P(0)E_\alpha(kt^\alpha).$$

Tomando o $\alpha \rightarrow 1$ na expressão anterior, temos

$$\lim_{\alpha \rightarrow 1} P(t) = \lim_{\alpha \rightarrow 1} P(0)E_\alpha(kt^\alpha) = P(0)e^{kt}.$$

Apresentamos abaixo o gráfico do modelo exponencial que descreve o crescimento de bactérias para alguns valores de α .

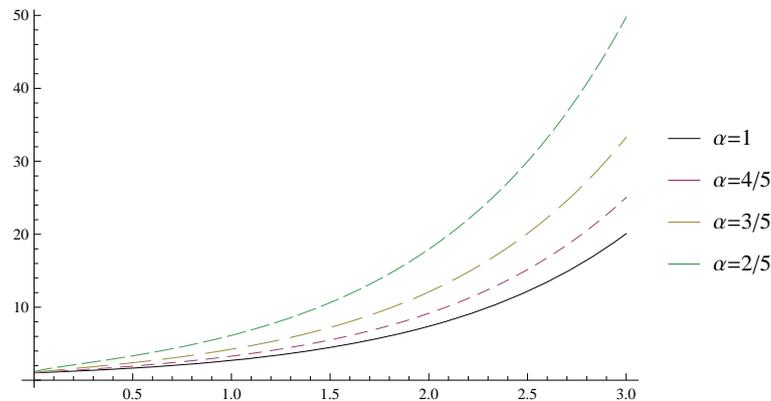


Figura 8: Crescimento de bactérias em um meio ideal.

Pelo que concluímos, a solução do cálculo de ordem inteira é um caso particular da solução fracionária. De fato, em último caso, o cálculo fracionário abrange também a solução do problema de ordem inteira, descrevendo-o assim, tão bem quanto. Note que, quanto menor a ordem da taxa de variação mais rapidamente se dá o crescimento. Este comportamento inesperado é investigado no artigo Camargo et al. (2014).

6.1 Equação Logística

A equação logística foi publicada em 1838 por Pierre François Verhulst para modelar o crescimento da população mundial e baseou-se na avaliação de estatísticas populacionais disponíveis, complementando a teoria do crescimento exponencial de Thomas Robert Malthus. Ela pode ser aplicada em modelos com dependência

temporal e possui uma vasta área de aplicação já que os fatores inibidores são levados em consideração. Por exemplo, se fôssemos modelar a evolução da gripe A, os fatores inibidores poderiam ser o isolamento das pessoas infectadas, as ações governamentais e as formas de prevenção pelos meios de comunicação.

Além disso, a equação logística se mostrou aplicável em uma série de eventos probabilísticos e relacionados à teoria do caos e às dinâmicas industriais e empresariais (Forys & Marciniak-Czochra (2003); Verhulst (1838)).

Recentemente, a equação logística tem sido aplicada para descrever o crescimento de populações tanto no âmbito laboratorial quanto em habitat natural, sugerindo que os limitantes do crescimento exercem influência nos fatores de mortalidade e fecundidade com o crescimento populacional. Contudo, o modelo logístico não explica muito bem em casos onde há relações mais complexas atuando como interações dentro de teias alimentares ou dependências de vários recursos que ocorrem na maior parte dos casos na natureza (El-Sayed et al. (2007); Erjaee et al. (2012); Forys & Marciniak-Czochra (2003); Gatenby & Vincent (2013); Gerlee (2013); Rodrigues et al. (2011); Ricklefs (1996)). Este modelo também não é adequado para casos em que o recurso é abundante, ou seja, a população crescerá ilimitadamente, sem nenhuma capacidade suporte, sendo, neste caso, mais adequado o modelo malthusiano.

Neste trabalho, com o intuito de refinar a solução dada pela clássica equação logística, cuja equação é de suma importância no estudo do crescimento de populações, modelagem de crescimento de tumores de câncer, dentre outros, propomos e analisamos uma generalização para a mesma, substituindo a derivada ordinária da equação por uma derivada de ordem não inteira. Analisamos também, a aplicabilidade da equação logística fracionária para refinar a descrição na dinâmica de tumores de câncer e comparamos nosso modelo com alguns modelos clássicos presentes na literatura (Gerlee (2013); Phipps (2009)). Vale salientar que a versão fracionária de ordem $0 < \alpha \leq 1$ da equação logística clássica foi solucionada numericamente por El-Sayed et al. (2007), no entanto, nós apresentaremos a solução analítica (Varalta et al. (2014)).

6.1.1 Modelo Clássico

Em 1838, Verhulst publicou a equação logística definida como:

$$\frac{d}{dt}N(t) = kN(t) \left(1 - \frac{N(t)}{r}\right). \quad (31)$$

Aqui $N(t)$ é o número de indivíduos no tempo t , k é a taxa de crescimento intrínseca e r é a capacidade suporte. Sem perda de generalidade, tomando $r = 1$, esta equação pode ser reescrita da forma:

$$\frac{d}{dt}N(t) = kN(t)[1 - N(t)]. \quad (32)$$

Esta é uma equação do tipo separável, então:

$$\frac{dN}{N(1 - N)} = kdt.$$

Assim, aplicando o operador integral em ambos os lados e por frações parciais, obtemos:

$$\int \frac{1}{N}dN + \int \frac{1}{1 - N} = \int kdt.$$

Dessa forma, sendo $\ln c$ a constante de integração, temos

$$\ln N + \ln(1 - N)^{-1} = kt + \ln c,$$

logo, a solução obtida é:

$$\frac{N}{1 - N} = e^{kt}c \Rightarrow \frac{1 - N}{N} = e^{-kt}c^{-1} \Rightarrow N = \frac{1}{e^{-kt}c^{-1} + 1}.$$

Utilizando a condição inicial, temos

$$N(0) = \frac{1}{c^{-1} + 1} \Rightarrow c^{-1} = \frac{1}{N(0)} - 1.$$

Reescrevendo a solução em função de $N(0)$, temos:

$$N = \frac{1}{e^{-kt}c^{-1} + 1} \Rightarrow N = \frac{1}{1 + \left[\frac{1}{N(0)} - 1\right] e^{-kt}}.$$

Note que além da equação logística ser do tipo separável é também do tipo Bernoulli, ou seja, é possível resolver esta equação não linear introduzindo uma

mudança na variável dependente, conveniente, que a transforma em uma equação linear. Isto é de grande valia, uma vez que utilizaremos o cálculo fracionário e para tanto, uma das condições para aplicar a Transformada de Laplace é que a dada equação seja linear.

Uma equação diferencial ordinária do tipo Bernoulli é da forma:

$$y'(t) + p(t)y(t) = q(t)y^n(t). \quad (33)$$

Assim, introduzindo a mudança de variável $v(t) = y^{1-n}(t) \Rightarrow v'(t) = (1-n)y^{-n}(t)y'(t)$, e multiplicando toda a equação por $(1-n)y^{-n}(t)$, temos:

$$(1-n)y^{-n}(t)y'(t) + p(t)(1-n)y^{1-n}(t) = (1-n)q(t).$$

A partir disto, resulta em:

$$v'(t) + p(t)(1-n)v(t) = (1-n)q(t),$$

sendo assim, uma equação linear.

No caso proposto, a equação logística (32), é dada por:

$$N'(t) - kN(t) = kN^2(t).$$

Fazendo a mudança de variável proposta, isto é $v(t) = N^{1-2}(t) \Rightarrow v(t) = N^{-1}(t) \Rightarrow v'(t) = -N^{-2}(t)N'(t)$, segue que:

$$-N^{-2}(t)N'(t) + kN^{-1}(t) = k \Rightarrow v'(t) + kv(t) = k.$$

Assim, podemos escrever

$$\frac{dv(t)}{dt} = k[1 - v(t)]. \quad (34)$$

A última equação é do tipo separável, logo

$$\frac{dv}{1-v} = kdt \Rightarrow \ln(1-v) = kt + \ln c \Rightarrow \ln(1-v) = -kt + \ln c_1,$$

onde $\ln c_1 = -\ln c$ e $v = v(t)$. Desse modo, temos

$$v(t) = 1 - c_1 e^{-kt}.$$

Utilizando a condição inicial, temos

$$v(0) = 1 - c_1 \Rightarrow c_1 = 1 - v(0) = 1 - \frac{1}{N(0)}.$$

Logo, podemos escrever

$$v(t) = 1 - \left[1 - \frac{1}{N(0)}\right] e^{-kt} \Rightarrow N(t) = \frac{1}{1 + \left[\frac{1}{N(0)} - 1\right] e^{-kt}}.$$

Note que $0 < N(0) < 1$ e $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = 1$.

6.1.2 Modelo Fracionário

Vamos utilizar os resultados apresentados acima para propor uma generalização, via cálculo fracionário, para a equação logística (34), isto é:

$$\frac{d^\alpha v(t)}{dt^\alpha} = D^\alpha v(t) = k[1 - v(t)], \quad (35)$$

na qual $0 < \alpha \leq 1$.

Aplicando a Transformada de Laplace em ambos os lados, segue:

$$\mathcal{L}[D^\alpha v(t)] = k\mathcal{L}[1 - v(t)].$$

Utilizando a equação (27), com $m = 1$ (já que $0 < \alpha \leq 1$) iremos primeiramente, desenvolver o lado esquerdo da igualdade, logo,

$$\mathcal{L}[D^\alpha v(t)] = \mathcal{L}[\phi_{n-\alpha}(t)] * \mathcal{L}[D^n v(t)].$$

Tomando $n = 1$, tem-se:

$$\mathcal{L}[\phi_{1-\alpha}(t)] * \mathcal{L}[Dv(t)].$$

De acordo com resultado obtido da equação (12) e $F(s) = \mathcal{L}[v(t)]$, segue:

i)

$$s^{\alpha-1} [sF(s) - v(0)] = s^\alpha F(s) - s^{\alpha-1} v(0).$$

Agora o segundo lado da igualdade,

ii)

$$k\mathcal{L}[1 - v(t)] = k\mathcal{L}[1] - k\mathcal{L}[v(t)] = k\left[\frac{1}{s} - F(s)\right].$$

Por fim, de (i) e (ii), temos:

$$s^\alpha F(s) - s^{\alpha-1}v(0) = k\left[\frac{1}{s} - F(s)\right] \Rightarrow s^\alpha F(s) + kF(s) = k\left[\frac{1}{s}\right] + s^{\alpha-1}v(0).$$

Dessa maneira, podemos escrever

$$F(s) = k\left[\frac{s^{-1}}{s^\alpha + k}\right] + v(0)\left[\frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha + k}\right].$$

Assim, obtemos:

$$v(t) = \mathcal{L}^{-1}\mathcal{L}[v(t)] = \mathcal{L}^{-1}[F(s)] = k\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{s^{-1}}{s^\alpha + k}\right] + v(0)\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha + k}\right].$$

A partir disso, pelo resultado da equação (11),

$$v(t) = t^\alpha k E_{\alpha, \alpha+1}(-kt^\alpha) + v(0)E_\alpha(-kt^\alpha),$$

onde $E_{\alpha, \alpha+1}(-kt^\alpha)$ e $E_\alpha(-kt^\alpha)$ são as funções de Mittag-Leffler de dois parâmetros e um parâmetro respectivamente.

Agora, pela equação (9) com $x^\alpha = -kt^\alpha$, isto é $E_{\alpha, \alpha+1}(-kt^\alpha) = \frac{1 - E_\alpha(-kt^\alpha)}{kt^\alpha}$, temos:

$$v(t) = -[-1 + E_\alpha(-kt^\alpha)] + v(0)E_\alpha(-kt^\alpha) \Rightarrow v(t) = 1 + E_\alpha(-kt^\alpha)[v(0) - 1].$$

Uma vez que tomamos $v(t) = 1/N(t)$, obtemos na variável de partida:

$$N(t) = \frac{1}{1 + \left[\frac{1}{N(0)} - 1\right] E_\alpha(-kt^\alpha)}.$$

Note que, $\lim_{\alpha \rightarrow 1} N(t) = \frac{1}{1 + \left[\frac{1}{N(0)} - 1\right] e^{-kt}}$, ou seja, a solução de ordem inteira é um caso particular da solução da respectiva equação fracionária.

6.1.3 Análise Comparativa

Apresentamos a seguir o gráfico da solução da equação (35), tomando $N(0) = 0.2$ e a capacidade suporte $r = 1$, para diferentes valores de α , temos:

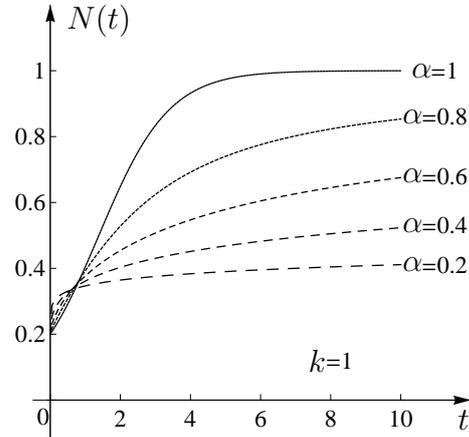


Figura 9: Solução da equação (35), em $N(t)$.

Como $\lim_{t \rightarrow \infty} E_{\alpha}(-kt^{\alpha}) = 0$ para todos os valores de $0 < \alpha \leq 1$, temos

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{1 + \left[\frac{1}{N(0)} - 1 \right] E_{\alpha}(-kt^{\alpha})} = 1,$$

ou seja, para os valores considerados, todas as soluções convergem para o valor de suporte.

6.2 Dinâmica Tumoral

Com o artifício de investigações científicas e a utilização da Matemática na modelagem, na descrição e até mesmo na predição de um dado processo físico podemos entender melhor alguns fenômenos biológicos. Entretanto, tal utilização é recente, em particular em tumores e câncer, pois ainda encontramos dificuldade em modelar de forma satisfatória os controles de crescimento. Os modelos encontrados atualmente são baseados em simulações computacionais, equações diferenciais e ajustes de curvas, porém até os modelos mais sofisticados desconhecem o quanto que o tamanho do hospedeiro interfere no crescimento neoplásico (câncer não-controlado).

Existem diversos modelos de crescimento de tumor na literatura, portanto, é de suma importância saber qual melhor se adapta com dados experimentais. É fundamental compreender os pressupostos e as consequências de tais modelos, pois muitas vezes esses modelos suportam modelos mais complexos de crescimento do tumor (El-Sayed et al. (2007); Erjaee et al. (2012); Forys & Marciniak-Czochra (2003); Gatenby & Vincent (2013); Gerlee (2013); Rodrigues et al. (2011)).

Pode-se considerar um volume de tecido como sendo uma “comunidade celular” constituída por “espécies” de células mesenquimais e epiteliais em equilíbrio dinâmico com o ambiente e uma com a outra (Gatenby & Vincent (2013)). Um pequeno número de células tumorais produzidas através de sucessivas mutações não-letais começam a interagir com a comunidade de células normais e não as reconhece, desencadeando assim, a aquisição de espaço e dos recursos vitais da comunidade existente.

Este tumor pode ser benigno, quando as células mutantes permanecem em um único local com uma fronteira bem definida com as células normais ou maligno, quando as células mutantes e as normais se misturam constituindo assim, o câncer (Weinberg (2008)).

Na figura a seguir, apresentamos as dimensões do tumor para humanos segundo a divisão celular (Rodrigues et al. (2011)). O tempo de duplicação da massa tumoral diminui ao longo das divisões, acarretando assim, a inibição do crescimento tumoral (Schaebel (1975)).

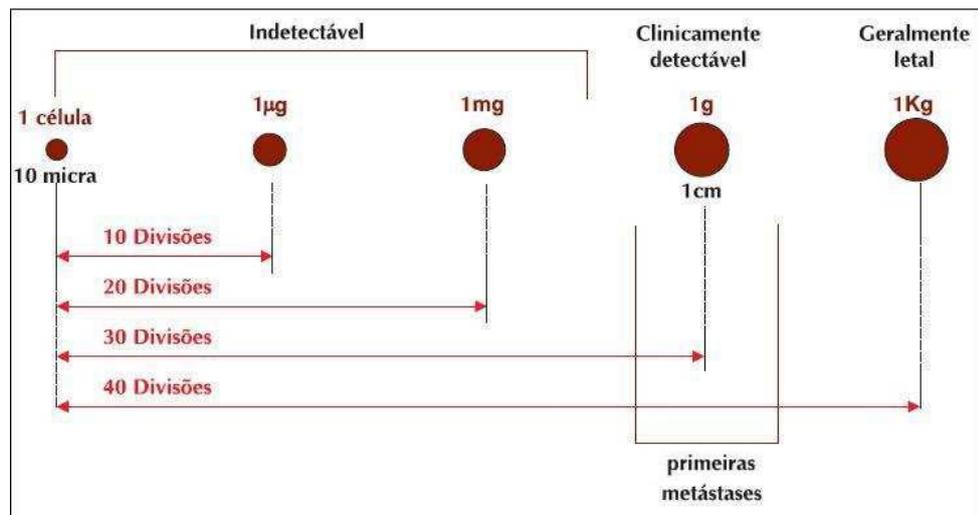


Figura 10: Tamanho do tumor em relação às divisões celulares. Figura retirada de Rodrigues et al. (2011).

Alguns conceitos básicos relacionados ao câncer:

i) Metástase: formação de uma nova comunidade neoplásica a partir de outra primária, porém sem continuidade física entre as duas.

ii) Angiogênese tumoral: quando as células tumorais estimulam a formação de novos vasos sanguíneos. Vale ressaltar que sem a ocorrência de angiogênese, não há metástase e crescimento tumoral invasivo (Folkman (2002)).

A seguir, uma figura que representa a formação de novos vasos sanguíneos através de estímulos angiogênicos.



Figura 11: Figura da angiogênese tumoral retirada de Rodrigues et al. (2011).

No caso da dinâmica tumoral, a saturação observada no crescimento de vários tipos de tumores não é bem descrita pelo modelo exponencial (Vaidya & Alexandro-Jr (1982)). Por este motivo, este modelo se aplica apenas para tumores avasculares, isto é, quando a angiogênese tumoral não tenha ocorrido, os quais segundo Kerbel (2000), possuem em torno de 1 a 2 mm de diâmetro no máximo (Rodrigues (2011); Rodrigues et al. (2011)).

De fato, as células tumorais competem entre si por oxigênio e por recursos vitais. Foi proposto um modelo de dinâmica populacional que aborda tal interação por Lotka e Verhulst (Lotka (1925); Verhulst (1838)). Este modelo, conhecido como Equação Logística, é expresso por:

$$\frac{d}{dt}N(t) = kN(t) \left[1 - \frac{N(t)}{r} \right]. \quad (36)$$

Na qual $N(t)$ é o número de células tumorais no tempo t , k é a constante de proporcionalidade em que $k > 0$ é taxa de crescimento intrínseca na qual as células se dividem, $r > 0$ é a capacidade suporte da população tumoral e $\left(1 - \frac{N(t)}{r} \right)$ representa a competição intraespecífica.

Como foi visto anteriormente, a solução da equação (36) é dada por:

$$N(t) = \frac{r}{1 + \left[\frac{r}{N(0)} - 1 \right] e^{-kt}}.$$

Note que $\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t) = r$, indicando assim, a saturação de crescimento.

Para $r \gg N$ e $N/r \ll 1$, a equação (36) se reduz a:

$$\frac{d}{dt}N(t) = kN(t). \quad (37)$$

A equação (37) representa o crescimento exponencial pois não ocorre angiogênese em um tumor em estágio inicial, considerando-o constituído de uma única população celular. Pode-se assim, admitir que sua taxa de crescimento é proporcional ao número de células tumorais $N(t)$.

Apresentamos a seguir o gráfico que contempla nosso modelo logístico fracionário para alguns valores de α . Consideramos a população inicial $N(0) = 4 \times 10^9$, a capacidade suporte de células $r = 10^{12}$, $k = 10^{-2}$ /dia e com escala 1 : 1.000.000.000.

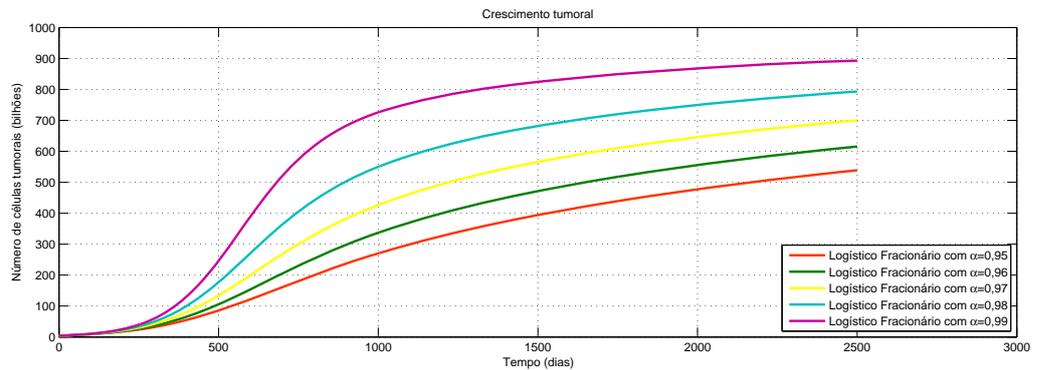


Figura 12: Crescimento tumoral, em $N(t)$.

6.2.1 Modelos de Crescimento Tumoral

Existem diversos modelos de crescimento tumoral presentes na literatura, com isto, é de suma importância conhecer qual é melhor descrito com dados experimentais Gerlee (2013); Phipps (2009). Porém, percebe-se na literatura, que o crescimento do tumor não segue uma lei universal Retsky (2004), então podemos

mencionar outros dois modelos mais usados¹⁶:

i) o conhecido modelo Logístico Generalizado, é dado por (Gatenby & Vincent (2013)):

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

no qual a escolha de θ define a rapidez na qual a saturação é atingida. De acordo com Spratt et al. (1996), este modelo descreve melhor o crescimento de câncer de mama .

Normalmente o parâmetro θ é maior que 1. Note que, se $\theta = 1$ obtém-se o modelo logístico. Por outro lado, se $\theta \rightarrow 0^+$, utilizando o limite fundamental $\lim_{x \rightarrow 0} \frac{k^x - 1}{x} = \ln k$, tem-se o modelo de Gompertz a seguir.

ii) Modelo de Gompertz (Gatenby & Vincent (2013)):

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

Este modelo descreve melhor o crescimento volumétrico *in vivo* segundo Michelson et al. (1987).

A seguir, apresentamos um gráfico de modelos presentes na literatura que descrevem o aumento da massa tumoral/volume ao longo do tempo, a partir do modelo de crescimento exponencial simples de um parâmetro para os modelos mais sofisticados, como Gompertz, Logística Generalizada e Equação Logística Fracionária.

¹⁶Existem vários outros modelos que descrevem a dinâmica de tumor de câncer que não serão mencionados aqui (Gatenby & Vincent (2013)), devido ao fato de que eles são muito semelhantes aos que foram considerados.

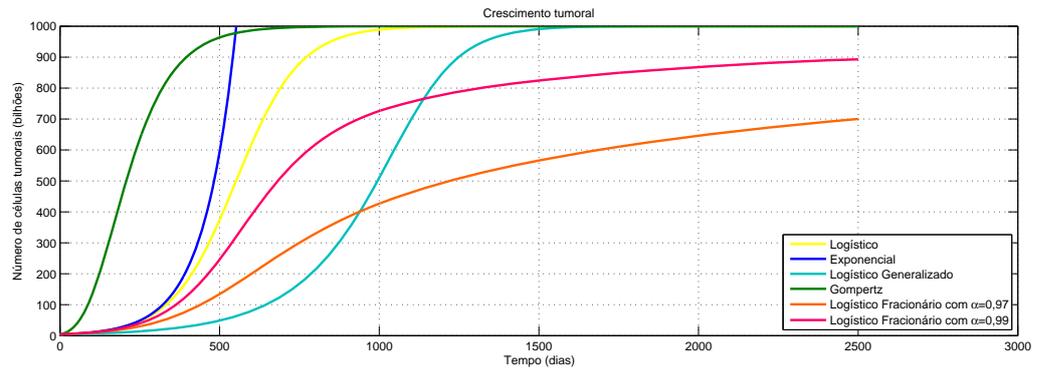


Figura 13: Crescimento de tumor em humanos de acordo com os modelos Exponencial, Logístico, Gompertz e Logístico Fracionário.

Na figura 13, consideramos a população inicial $N(0) = 4 \times 10^9$, a capacidade suporte de células $r = 10^{12}$, $k = 10^{-2}/\text{dia}$ e para o modelo logístico generalizado $\theta = 2$ com escala $1 : 1.000.000.000$.

Uma desvantagem dos modelos usuais é que eles tendem para a capacidade suporte de forma mais acelerada do que o esperado (El-Sayed et al. (2007); Erjaee et al. (2012); Forys & Marciniak-Czochra (2003); Gatenby & Vincent (2013); Gerlee (2013); Rodrigues et al. (2011)). Esta é uma das vantagens do modelo logístico fracionário pois, notamos que a medida que a ordem da derivada diminui a convergência para o valor de suporte torna-se mais lenta. Esta convergência menos acelerada para o valor de suporte condiz com o crescimento de alguns tipos de tumor de câncer Rodrigues (2011); Rodrigues et al. (2011); Gatenby & Vincent (2013) o que torna esta equação bastante relevante para o estudo de dinâmicas tumorais, uma vez que, além contemplar a competição entre as células tumorais por recursos vitais, ela prevê que o tamanho máximo de um tumor leva mais tempo para ser atingido.

7 CONCLUSÕES

O Cálculo Fracionário é tão antigo quanto o de ordem inteira. Por não ter uma interpretação física tão evidente começou seu desenvolvimento apenas na matemática pura, sem grandes aplicações. Entretanto, notamos que recentemente essa valiosa ferramenta tornou-se evidente, em especial na modelagem de fenômenos que possuem dependência temporal, uma vez que as derivadas fracionárias descrevem de forma conveniente efeitos de memória quando comparado com as respectivas derivadas de ordem inteira.

Neste trabalho, evidenciamos a importância do Cálculo Fracionário para generalizar e refinar a solução de equações diferenciais de ordem inteira, sendo estas de suma importância na descrição de diversos fenômenos no âmbito biológico. Com isto, propusemos uma generalização via Cálculo Fracionário para a clássica equação logística e mostramos que o modelo fracionário oferece uma descrição melhor que ou igual a do modelo clássico, uma vez que a solução da equação fracionária tem, como caso particular, a solução do modelo clássico.

Aplicamos esta valiosa ferramenta na dinâmica tumoral e tivemos um resultado satisfatório pois notamos que à medida que a ordem da derivada diminui a convergência para o valor de suporte torna-se mais lenta. Esta convergência menos acelerada para o valor de suporte condiz com o crescimento de alguns tipos de tumor de câncer (Rodrigues (2011); Rodrigues et al. (2011)), o que torna esta equação bastante relevante para o estudo de dinâmicas tumorais, uma vez que, além de contemplar a competição entre as células tumorais por recursos vitais, ela prevê que o tamanho máximo de um tumor leva mais tempo para ser atingido.

Uma continuação natural deste trabalho é estudar o sistema apresen-

tado por Rodrigues (Rodrigues (2011); Rodrigues et al. (2011)) na versão fracionária, uma vez que sabemos o comportamento do crescimento tumoral e já o descrevemos no modelo fracionário, iremos analisar o crescimento ou decrescimento de tumores de câncer sobre a ação de agentes quimioterápicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARGAWAL, R. P. A Propos d'une Note de M. Pierre Humbert. **C. R. Seances Acad. Sci.**, v.236, p.2031–2032, 1953.

ATIYAH, M. F.; MACDONALD, I. G. **Introduction to Commutative Algebra**. Reading MA: Addison Wesley, 1969.

BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. **Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno**. Rio de Janeiro: LTC, 2006.

CAMARGO, R. F. Do Teorema de Cauchy ao Método de Cagniard. Campinas, 2005. Dissertação (Mestrado) - IMECC-UNICAMP.

CAMARGO, R. F. Cálculo Fracionário e Aplicações. Campinas, 2009. Tese (Doutorado) - IMECC-UNICAMP.

CAMARGO, R. F.; CHIACCHIO, A. O.; DE OLIVEIRA, E. C. Differentiation to Fractional Orders and the Fractional Telegraph Equation. **Journal of Mathematical Physics**, v.49, n.033505, 2008.

CAMARGO, R. F.; CHIACCHIO, A. O.; DE OLIVEIRA, E. C. On anomalous diffusion and the fractional generalized Langevin equation for a harmonic oscillator. **Journal of Mathematical Physics**, v.50, n.123518, 2009a.

CAMARGO, R. F.; DE OLIVEIRA, E. C.; CHIACCHIO, A. O. Sobre a Função de Mittag-Leffler, 2006.

CAMARGO, R. F.; DE OLIVEIRA, E. C.; CHIACCHIO, A. O. Teorema de Adição para as Funções de Mittag-Leffler. **TEMA**, v.10, n.1, p.1–8, 2009b.

CAMARGO, R. F.; VELLASCO, A.; VARALTA, N. Comportamento Inesperado da Derivada Fracionária de Caputo. **Submetido ao CNMAC**, 2014.

COHEN, J. E. Mathematics is biology's next microscope, only better; biology is mathematics' next physics, only better. **PLos Biology**, v.2, n.12, p.2017–2023, 2004.

EL-SAYED, A. M. A.; EL-MESIRY, A. E. M.; EL-SAKA, H. A. A. One the fractional-order logistic equation. **Applied Mathematics Letters**, v.20, p.817–823, 2007.

ERJAE, G. H.; SHAHBAZI, M.; ERJAE, A. Dynamical analysis of mathematical model presented by fractional differential equations, describing the interaction between leukemic cancer cells, T cells and drug treatment with a drug optimal control. **Open Access Scientific Reports**, v.1, p.1–8, 2012.

FOLKMAN, J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. **Seminars in Oncology**, v.6, p.15–18, 2002.

FORYS, U.; MARCINIAK-CZOCHRA, A. Logistic equations in tumour growth modelling. **International Journal of Applied Mathematics and Computer Science**, v.13, p.317–325, 2003.

GATENBY, R. A. A change of strategy in the war on cancer. **Nature**, v.459, p.508–509, 2009.

GATENBY, R. A.; VINCENT, T. L. Application of quantitative models from population biology and evolutionary game theory to tumor therapeutic strategies. **American Association for Cancer Research**, v.2, p.919–927, 2013.

GERLEE, P. The model muddle: in search of tumour growth laws. **Cancer Research**, v.73, p.2407–2411, 2013.

GORENFLO, R.; MAINARDI, F. Fractional Calculus: Integral and Differential Equations of Fractional Order. **CISM Lectures Notes**, p.223–276, 2000.

- KERBEL, R. S. Tumor angiogenesis: past, present and the near future. **Carcinogenesis**, v.21, p.505–515, 2000.
- LORENZO, C. F.; HARTLEY, T. T. Initialization, conceptualization and application in the generalized fractional calculus. , n.NASA/TP-1998-208415, 1998.
- LOTKA, A. Meeting on the problem o forecasting city populations with special reference to New York. **Journal of the American Statistical Association**, v.20, 1925.
- MICHELSON, S.; GLICKSMAN, A. S.; LEITH, J. T. Growth in solid heterogeneous human colon adenocarcinomas: comparison of simple logistical models. **Cell Proliferation**, v.20, p.343–355, 1987.
- MILLER, K. S.; ROSS, B. **An Introduction to the Fractional Calculus and Fractional Differential Equations**. Wiley-Interscience: John Wiley & Sons, 1993.
- MITTAG-LEFFLER, G. M. Sur la nouvelle fonction $E_\alpha(x)$. **Comptes Rendus de l' Academie des Sciences**, v.137, p.554–558, 1903a.
- MITTAG-LEFFLER, G. M. Une generalisation de l' integrale de Laplace-Abel. **Comptes Rendus de l' Academie des Sciences Serie II**, v.137, p.537–539, 1903b.
- MITTAG-LEFFLER, G. M. Sur la representation analytique d'une fonction monogene (cinquieme note). **Acta Mathematica**, v.29, p.101–181, 1905.
- MURRAY, J. D. **Mathematical biology I: an introduction**. New York: Springer-Verlag, 2002. 551p.
- DE OLIVEIRA, E. C. **Funções Especiais com Aplicações**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2005.
- DE OLIVEIRA, E. C.; MAIORINO, J. E. **Introdução aos métodos da Matemática aplicada**. Campinas: Editora Unicamp, 2003.

PHIPPS, C. Combination of Chemotherapy and Antiangiogenic Therapies: A Mathematical Modelling Approach. Canada, 2009. Dissertação (Mestrado) - University of Waterloo.

PODLUBNY, I. Fractional Differential Equations. **Academic Press**, v.198, 1999.

RETSKY, M. Letter to the editor. **Journal of Theoretical Biology**, v.229, p.289, 2004.

RICKLEFS, E. R. **Economia da Natureza**. Editora Guanabara, 1996.

RODRIGUES, D. S. Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia anti-neoplásica. Botucatu, 2011. Dissertação (Mestrado) - IBB/UNESP.

RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A.; PINHO, S. T. R. **Modelagem Matemática em Câncer e quimioterapia: uma introdução**. São Carlos: Notas em Matemática Aplicada, SBMAC, 2011.

SCHAEBEL, F. M. Concepts for systematic treatment of micrometastases. **Cancer**, v.35, p.15–24, 1975.

SPRATT, J. S.; MEYER, J. S.; SPRATT, J. A. Rates of growth of human neoplasms: part II. **Journal of Surgical Oncology**, v.61, p.68–83, 1996.

STEWART, J. **Cálculo, volume II**. São Paulo: Thomson Learning, 2007.

VAIDYA, V. G.; ALEXANDRO-JR, F. J. Evaluation of some mathematical models for tumor growth. **International Journal of Bio-medical Computing**, v.13, p.19–35, 1982.

VARALTA, N.; GOMES, A. V.; CAMARGO, R. F. A prelude to the Fractional Calculus Applied to Tumor Dynamic, (submetido). **TEMA**, 2014.

VERHULST, P. F. Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement. **Correspondance mathématique et physique**, v.10, p.113–121, 1838.

WEINBERG, R. A. **A biologia do câncer**. Porto Alegre: Tradução Bruna Selbach et al. Artmed, 2008. 864p.

WIMAN, A. Über den fundamentalsatz in der theorie der funktionen $E_\alpha(z)$. **Acta Math**, v.29, p.191–201, 1905.