



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Faculdade de Ciências e Tecnologia
Câmpus de Presidente Prudente

Milena Rodrigues Maciel

Modelagem Fracionária Aplicada à Dinâmica Tumoral de Câncer de Mama

Presidente Prudente, 2023

Milena Rodrigues Maciel

Modelagem Fracionária Aplicada à Dinâmica Tumoral de Câncer de Mama

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Computacional da Faculdade de Ciências e Tecnologia da UNESP para obtenção do título de Mestre em Matemática Aplicada.

Orientador: Prof. Assoc. Rubens de Figueiredo Camargo.

Presidente Prudente, 2023

M152m Maciel, Milena Rodrigues
Modelagem fracionária aplicada à dinâmica tumoral de câncer de mama / Milena Rodrigues Maciel. -- Presidente Prudente, 2023
85 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente
Orientador: Rubens de Figueiredo Camargo

1. Generalização Fracionária. 2. Crescimento Tumoral de Mamas MCF-7. 3. Interação Tumor-Estrogênio. 4. Derivada Fracionária Segundo Caputo. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Modelagem Fracionária Aplicada à Dinâmica Tumoral de Câncer de Mama

AUTORA: MILENA RODRIGUES MACIEL

ORIENTADOR: RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Matemática Aplicada e Computacional, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO (Participação Virtual)
Departamento de Matematica / Faculdade de Ciencias de Bauru UNESP

Profa. Dra. DANIELA DOS SANTOS DE OLIVEIRA (Participação Virtual)
Departamento de Matemática / Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) Câmpus São José dos Campos

Profa. Dra. VANESSA AVANSINI BOTTA PIRANI (Participação Virtual)
Departamento de Matematica e Computacao / Faculdade de Ciencias e Tecnologia de Presidente Prudente UNESP

Presidente Prudente, 28 de setembro de 2023



Dedico este trabalho aos meus pais, Sergio e Priscila, que estiveram ao meu lado em todos os momentos da minha vida, me apoiando e me dando forças todos os dias, e ao meu avô Sinval (in memorian), que sempre apoiou meu sonho.

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer aos meus pais, Sergio e Priscila, por todo o apoio, amor e compreensão que tiveram comigo ao longo de toda a minha vida. Sem eles, nada disso seria possível. Agradeço imensamente por terem entrado nesta jornada comigo, por terem me incentivado e me acolhido nos momentos de desespero e por terem comemorado nos momentos de felicidade.

Agradeço também aos meus irmãos, Matheus e Vitor, por tudo que compartilhamos juntos ao longo destes anos.

Gostaria de agradecer aos meus amigos e ao meu namorado que tornaram esta caminhada mais leve e descontraída, sem nossos momentos tudo teria sido mais difícil. Sou grata por cada um que fez parte desta trajetória e por tudo que aprendemos juntos.

Agradeço ao meu orientador Professor Associado Rubens de Figueiredo Camargo por todo o conhecimento compartilhado, por ter me inserido no incrível mundo do Cálculo Fracionário, pela paciência e pelo incentivo com suas “frases do dia”.

Agradeço às professoras Daniela dos Santos de Oliveira e Vanessa Avansini Botta Pirani e ao professor Fabiano Borges da Silva pelas contribuições dadas a este trabalho.

Também deixo aqui meu agradecimento a todos os professores que fizeram parte da minha trajetória desde a Educação Básica até o Ensino Superior, em especial àqueles que me incentivaram a entrar na graduação e na pós-graduação, cada palavra de motivação fez total diferença.

Agradeço às colegas Maria Eliza Antunes e Eliana Aya Sasaki pela colaboração na realização deste estudo.

Agradeço à UNIVESP (Universidade Virtual do Estado de São Paulo) pelo apoio financeiro por meio do programa de bolsas "Formação Didático Pedagógica para Cursos de Modalidade à Distância".

"Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a beleza libertadora do intelecto para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer."

Albert Einstein

Resumo

Este trabalho visa o estudo do Cálculo de Ordem Arbitrária, comumente conhecido como Cálculo Fracionário (CF), para analisar a dinâmica tumoral do câncer de mama. Para isso, aplicamos conceitos do CF em um problema real por meio da Modelagem Fracionária, isto é, a modelagem feita por meio de equações diferenciais de ordem arbitrária. Assim, para o estudo de um problema real, propomos uma generalização fracionária para um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias de ordem inteira que descreve o crescimento tumoral de mamas MCF-7, interação tumor-imune e interação tumor-estrogênio, tendo em vista que o câncer de mama é a segunda principal causa de morte por câncer em mulheres em todo o mundo e aproximadamente 75% dos casos de câncer de mama são positivos para receptores de estrogênio. Para isso, utilizamos a derivada fracionária segundo Caputo e métodos numéricos, de modo que buscamos realizar análises qualitativas entre os modelos de ordem inteira e de ordem arbitrária. Os resultados mostram que a modelagem com equações fracionárias contempla uma gama maior de cenários, possivelmente por incorporar os efeitos de memória e amenizar efeitos dos parâmetros negligenciados na modelagem usual.

Palavras-Chave: Generalização Fracionária, Crescimento Tumoral de Mamas MCF-7, Interação Tumor-Estrogênio, Derivada Fracionária Segundo Caputo.

Abstract

This work aims to study Arbitrary Order Calculus, commonly known as Fractional Calculus (FC), to analyze the tumoral dynamics of breast cancer. For this, we apply FC concepts in a real problem through Fractional Modeling, that is, the modeling with through differential equations of arbitrary order. Thus, for the study of a real problem, we propose a fractional generalization for a mathematical model of ordinary differential equations of integer order that describes the tumor growth of breasts MCF-7, tumor-immune interaction and tumor-estrogen interaction, considering that breast cancer is the second leading cause of cancer death in women worldwide and approximately 75% of breast cancer cases are estrogen receptor positive. For this, we use the fractional derivative according to Caputo and numerical methods, so that we seek to carry out qualitative analyzes between the models of integer order and arbitrary order. The results show that modeling with fractional equations contemplates a wider range of scenarios, possibly by incorporating memory effects and mitigating the effects of neglected parameters in usual modeling.

Keywords: Fractional Generalization, Breast Tumor Growth MCF-7, Tumor-Estrogen Interaction, Fractional Derivative According to Caputo.

Conteúdo

Resumo	5
Abstract	7
1 Introdução	11
2 Cálculo Fracionário, Modelagem Fracionária e Métodos Numéricos	13
2.1 Cálculo Fracionário e Modelagem Fracionária	13
2.2 Conceitos preliminares do Cálculo Fracionário	14
2.2.1 Transformada de Laplace	14
2.2.2 Função Gama e Função Beta	16
2.2.3 Função de Mittag-Leffler	18
2.2.4 Função Gel'Fand-Shilov	24
2.2.5 Integral Fracionária de Riemann-Liouville	25
2.2.6 Derivada Fracionária de Caputo	29
2.3 Aplicação do Cálculo Fracionário	31
2.3.1 Equação Logística	31
2.4 Métodos Numéricos	35
2.4.1 Método de Adams-Bashforth-Moulton generalizado para modelos fracionários	35
3 Modelagem Matemática do Câncer de Mama	37
3.1 Dados sobre o câncer	37
3.1.1 O câncer de mama	38
3.2 Modelo matemático do crescimento tumoral de câncer de mama MCF-7	39
4 Modelagem Fracionária do Câncer de Mama	43
4.1 Generalização Fracionária	43
4.1.1 Ajuste Dimensional e Modelo Proposto	44
4.1.2 Análise de Estabilidade	51
4.1.3 Simulações Numéricas	53
5 Conclusões e Trabalhos Futuros	79
6 Bibliografia	81

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer é uma das principais causas de morte no mundo, sendo responsável por quase 10 milhões de mortes em 2020, representando uma em cada seis mortes. No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a incidência no país é de 625 mil novos casos de câncer para cada triênio 2020/2022, sendo que cerca de 29,2% dos novos casos em mulheres correspondem ao câncer de mama.

O câncer de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo e é o mais comum entre mulheres. Este câncer é considerado a segunda principal causa de morte em mulheres em todo o mundo e aproximadamente 75% dos casos são positivos para receptores de estrogênio [1]. Estudos apontam que a modelagem matemática do crescimento tumoral é importante para entender, prever e melhorar o resultado de um regime de tratamento, de modo que as equações diferenciais ordinárias vêm sendo utilizadas para investigar a interação entre células cancerosas, células imunes e citocinas [1].

Nas últimas décadas, diversos autores [2, 3, 4, 5] mostraram que a modelagem feita com equações diferenciais de ordem arbitrária descreve, em muitos casos, de forma mais precisa fenômenos que envolvem problemas com dependência temporal do que a modelagem usual, uma vez que as derivadas de ordem arbitrária proporcionam uma boa descrição para efeitos de memória e propriedades hereditárias, conforme veremos adiante.

Neste sentido, o objetivo central deste trabalho é o estudo da modelagem fracionária do crescimento de tumores, especificamente da linhagem celular MCF-7, que é uma linhagem celular de câncer de mama humano. Desta forma, propomos uma generalização fracionária para o modelo matemático presente no artigo "Mathematical Modeling of tumor growth: the MCF-7 breast cancer cell line", de Hsiu-Chuan Wei, publicado em 2019, que descreve o crescimento tumoral de mamas MCF-7, interação tumor-imune e interação tumor-estrogênio.

Assim, nosso objetivo específico é estudar o modelo de ordem inteira do crescimento de tumor de mama e compará-lo com resultados obtidos por meio da Modelagem Fracionária, substituindo a derivada ordinária por uma derivada de ordem arbitrária, a fim de verificar como se dá o refinamento deste problema por meio do Cálculo Fracionário. Em outras palavras, tendo em vista os diversos fatores que foram negligenciados na modelagem usual, pretendemos embutir na ordem da derivada o peso destas simplificações, além de levar em consideração os chamados efeitos de memória que caracterizam

o Cálculo de Ordem Arbitrária para, a partir disso, verificar possíveis vantagens para o estudo e análise do modelo em questão.

Para tanto, o presente trabalho segue a seguinte organização:

- Capítulo 2: contém uma visão geral sobre o Cálculo Fracionário, a Modelagem Fracionária e os métodos numéricos, abordando os principais conceitos teóricos do CF, tais como definições, propriedades, funções especiais, demonstrações e exemplos.
- Capítulo 3: neste capítulo apresentamos algumas discussões referentes ao câncer de modo geral e especificamente ao câncer de mama, como dados e alguns conceitos biológicos. Além disso, também é apresentado o modelo de ordem inteira que serviu como base para a proposta da generalização fracionária.
- Capítulo 4: apresentamos a generalização fracionária do modelo, bem como o ajuste e análise dimensional, a análise de estabilidade e as simulações numéricas realizadas.
- Capítulo 5: discorremos sobre nossas conclusões e perspectivas para a continuação deste trabalho.

Cálculo Fracionário, Modelagem Fracionária e Métodos Numéricos

2.1 Cálculo Fracionário e Modelagem Fracionária

O cálculo de ordem arbitrária, comumente conhecido como Cálculo Fracionário (CF), teve sua origem em 30 de setembro de 1695 em uma carta escrita por L'Hospital a seu amigo Leibniz, na qual o significado de uma derivada de ordem meio é proposto e discutido. A resposta de Leibniz à L'Hospital, somada à contribuição de inúmeros matemáticos como Euler, Lagrange, Laplace, Fourier, Abel (primeiro matemático a encontrar, em 1823, uma aplicação para a teoria, resolvendo o problema da Tautócrona), Heaviside, Liouville, entre outros, levaram às primeiras definições de derivadas e integrais de ordens não-inteiras que, no final do século XIX, devido sobretudo as definições propostas por Riemann-Liouville e Grünwald-Letnikov, pareciam estar completas [6].

Embora a data de origem do cálculo fracionário seja antiga, este ainda é considerado um campo de pesquisa novo, tendo em vista que entre os anos 1900 e 1970 poucas contribuições foram feitas à teoria, de modo que o primeiro congresso internacional sobre o cálculo de ordem arbitrária ocorreu apenas em 1974 e o segundo em 1984 [6]. Atualmente, o interesse em Cálculo Fracionário vem sendo estimulado por aplicações em análise numérica e em diferentes áreas [7] como probabilidade e biomatemática, por exemplo.

A Modelagem Matemática, de modo geral, visa a construção de um modelo matemático, isto é, busca traduzir, de alguma forma, um fenômeno ou um problema real em uma linguagem matemática, fazendo, assim, um retrato aproximado da realidade [8, 9]. Nas últimas décadas, a partir das definições introduzidas por Caputo e Grünwald-Letnikov, que têm caráter local, diversos autores mostraram que a Modelagem Fracionária, isto é, a modelagem feita com equações diferenciais de ordem arbitrária, descreve, em muitos casos, de forma mais precisa fenômenos envolvendo ritmo circadiano [2], mecânica celeste [3], problemas físicos no campo da viscoelasticidade e osciladores harmônicos [3], circuitos elétricos [4] e equações horárias do movimento [5], por exemplo, do que aquela feita a partir do cálculo usual.

Assim, destacam-se os problemas com dependência temporal, uma vez que as derivadas fracionárias proporcionam uma boa descrição para efeitos de memória (um

dos mais importantes aspectos do CF) e propriedades hereditárias, pelo fato da maioria dos operadores fracionários serem não locais, de maneira que fenômenos envolvendo probabilidade, biomatemática, psicologia e mecânica dos fluídos, por exemplo, podem ser descritos de modo mais refinado [6, 10].

As equações diferenciais, até mesmo as mais simples, são de extrema importância, pois correspondem a modelos físicos úteis, como, por exemplo, o crescimento de uma população, a proliferação de uma doença, dentre outros [10]. A obtenção de uma equação diferencial cuja solução descreva bem a realidade traz grande dificuldade, pois, quanto mais próximo estamos de descrever um problema real, maior será o número de variáveis envolvidas e a complexidade das equações [11]. Tendo em vista a relevância destas equações, a maneira canônica de se utilizar a Modelagem Fracionária é substituir, na equação diferencial ordinária ou parcial que corresponde a determinado fenômeno, as derivadas de ordem inteira por derivadas de ordem fracionária, a fim de que algum caso particular da solução geral descreva o fenômeno de maneira mais realista [6].

Assim, naturalmente, surge a necessidade de se resolver equações diferenciais de ordem não inteira, que é um desafio pelo fato de existirem uma série de definições não equivalentes para a derivada fracionária e uma não evidente interpretação física e nem geométrica, além da exigência do conhecimento das funções inerentes ao cálculo fracionário, as chamadas funções especiais, como a função de Mittag-Leffler, por exemplo, que é, em linhas gerais, uma generalização para a função exponencial do cálculo de ordem inteira [6], conforme veremos adiante.

2.2 Conceitos preliminares do Cálculo Fracionário

Assim como o cálculo de ordem inteira, o estudo do Cálculo Fracionário está diretamente relacionado ao conhecimento das funções e leis a ele relacionado, bem como suas definições, propriedades e características. Nesta seção, apresentamos alguns conceitos importantes referentes ao CF, a fim de utilizá-los como base para os estudos posteriores.

2.2.1 Transformada de Laplace

A transformada de Laplace é uma ferramenta que permite obter uma solução particular de uma ampla classe de equações diferenciais, tanto de ordem inteira quanto de ordem fracionária [12].

Definição 2.2.1. Seja $f(t)$ uma função definida no intervalo $0 \leq t < \infty$. Definimos a transformada de Laplace de $f(t)$, denotada por $F(s)$ ou por $\mathcal{L}[f(t)]$, como sendo a integral:

$$F(s) \equiv \mathcal{L}[f(t)] = \int_0^{\infty} e^{-st} f(t) dt, \quad (2.1)$$

em que s é o parâmetro da transformada, de modo que $\text{Re}(s) > 0$.

A existência da transformada de Laplace, isto é, a convergência da integral acima no plano complexo, pode ser garantida para uma ampla classe de funções, chamadas funções admissíveis.

Definição 2.2.2. Uma função $f : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$ é dita admissível se satisfizer as seguintes condições:

- 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 $t \in [0, \infty)$, o que equivale dizer que a função $f(t)$ é de ordem exponencial μ .

Podemos afirmar que a transformada de Laplace de uma função admissível existe e está bem definida [6].

Além disso, uma propriedade importante é o fato da transformada de Laplace ser linear, uma vez que é definida em termos de uma integral, que é um operador linear. Portanto, para funções admissíveis $f(t)$ e $g(t)$ e números reais α e β , temos:

$$\mathcal{L}\{\alpha f(t) + \beta g(t)\} = \mathcal{L}\{\alpha f(t)\} + \mathcal{L}\{\beta g(t)\}. \quad (2.2)$$

2.2.1.1 Convolução

De modo geral, a transformada de Laplace do produto de duas funções não é igual ao produto das transformadas. Por exemplo, seja $f(t) = g(t) = 1$, então $F(s) = G(s) = 1/s$, de modo que $F(s)G(s) = 1/s^2$, mas $f(t)g(t) = 1$, de modo que $\mathcal{L}\{f(t)g(t)\} = 1/s$. Logo, de fato, $\mathcal{L}\{f(t)g(t)\} \neq F(s)G(s)$.

É importante introduzirmos um produto conveniente para que esta propriedade, que é de fundamental importância no cálculo de transformadas de Laplace de integrais fracionárias, seja válida: o produto de convolução, que garante que a transformada do produto de convolução é o produto das transformadas, isto é, que $\mathcal{L}\{(f * g)(t)\} = \mathcal{L}\{f(t)\}\mathcal{L}\{g(t)\} = F(s)G(s)$.

Definição 2.2.3. Sejam $f(t)$ e $g(t)$ duas funções de ordem exponencial α e β e com transformadas de Laplace $F(s)$ e $G(s)$, respectivamente, no intervalo $[0, \infty)$. Definimos a convolução de $f(t)$ e $g(t)$, denotada por $(f * g)(t)$ como [6]:

$$(f * g)(t) = \int_0^t f(t - \tau)g(\tau)d\tau = \int_0^t f(\tau)g(t - \tau)d\tau. \quad (2.3)$$

Calculando a transformada de Laplace do produto de convolução temos:

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

Tomando a mudança de variável $t - \tau = \tau'$ podemos escrever:

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

Definindo $g(t) = 0$ para $t < 0$, o limite superior em vez de t pode ser tomado como ∞ , logo:

$$\mathcal{L}[(f * g)(t)] = \int_0^\infty g(\tau') e^{-s\tau'} d\tau' \int_0^\infty f(\tau) e^{-s\tau} d\tau = F(s)G(s), \quad (2.4)$$

ou seja, a transformada de Laplace do produto de convolução é o produto das transformadas.

2.2.1.2 Transformada de Laplace inversa

Ao utilizar a transformada de Laplace na resolução de um problema envolvendo uma equação diferencial e condições iniciais, para que possamos recuperar a solução da equação associada ao problema de partida, devemos introduzir o conceito de transformada de Laplace inversa. Para os objetivos deste trabalho vamos considerar somente a definição que segue, de modo que maiores detalhes podem ser consultados em [6]:

Definição 2.2.4. Seja $F(s) = \mathcal{L}[f(t)]$ a transformada de Laplace da função $f(t)$. Então $\mathcal{L}^{-1}[F(s)] = f(t)$ e, ainda, $\mathcal{L}^{-1}\{\mathcal{L}\{f(t)\}\} = f(t)$.

Aplicando a transformada de Laplace inversa em (2.4), por exemplo, temos:

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

2.2.2 Função Gama e Função Beta

A seguir apresentamos funções vitais para o CF. A função Gama está na raiz da generalização dos operadores e a função Beta no cálculo da derivada fracionária de polinômios.

2.2.2.1 Função Gama

Assim como o cálculo de ordem inteira depende fortemente do amplo domínio das funções a ele relacionadas, o mesmo ocorre com o cálculo de ordem arbitrária e, por este motivo, é essencial conhecermos as chamadas funções especiais.

A generalização do cálculo usual pelo cálculo fracionário tem, em sua essência, a função Gama, também conhecida como função de Euler de segunda espécie, denotada por $\Gamma(z)$. Esta é uma função básica no estudo do CF, sendo uma generalização do conceito de fatorial, que utiliza em sua definição uma integral imprópria.

Definição 2.2.5. Seja $n = 0, 1, 2, \dots$ A integral imprópria associada ao fatorial é dada por [12]:

$$\int_0^{\infty} e^{-t} t^n dt = n!. \quad (2.5)$$

Substituindo n por um número complexo $z = x + yi$, com $x, y \in \mathbb{R}$, temos:

$$\Gamma(z) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{z-1} dt, \quad (2.6)$$

que é a função Gama, com $\text{Re}(z) > 0$ de modo que a integral convirja.

2.2.2.2 Propriedades da função Gama

Dentre as propriedades da função Gama, destacamos duas:

- i. 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 .

Para $n = 1$, temos:

$$\Gamma(1) = \int_0^\infty e^{-t} t^{1-1} dt = \int_0^\infty e^{-t} dt = -e^{-t} \Big|_0^\infty = 1 = 0!.$$

Supondo que $\Gamma(n) = \int_0^\infty e^{-t} t^{n-1} dt$ seja válida, vamos mostrar a validade para $n + 1$, isto é, que $\Gamma(n + 1) = n!$, de modo que temos o seguinte:

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

Usando integração por partes:

$$-e^{-t} t^{n-1} \Big|_0^\infty + n \int_0^\infty e^{-t} t^{n-1} dt = 0 + n\Gamma(n) = n(n-1)! = n!.$$

Portanto, $\Gamma(n) = (n-1)!$.

□

ii. Relação Funcional:

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

Demonstração. Por definição, temos:

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

Usando integração por partes:

$$-e^{-t} t^z \Big|_0^\infty + \int_0^\infty e^{-t} \cdot z \cdot t^{z-1} dz =$$

$$\underbrace{-e^{-t} t^z \Big|_0^\infty}_{=0} + z \underbrace{\int_0^\infty e^{-t} \cdot t^{z-1} dz}_{\Gamma(z)} =$$

$$0 + z\Gamma(z) = z\Gamma(z).$$

Portanto, $\Gamma(z + 1) = z\Gamma(z)$, de modo que a função Gama generaliza o conceito de fatorial.

□

2.2.2.3 Função Beta

Definição 2.2.6. Sejam $p, q \in \mathbb{R}$ tais que $p > 0$ e $q > 0$, o que garante a existência da integral. Definimos a função Beta, denotada por $B(p, q)$, através da seguinte integral [12]:

$$B(p, q) = \int_0^1 u^{p-1} (1-u)^{q-1} du. \quad (2.7)$$

Para os objetivos deste trabalho, a propriedade mais importante da função Beta é a relação entre ela e a função Gama, dada por:

$$B(x, y) = \frac{\Gamma(x)\Gamma(y)}{\Gamma(x+y)}. \quad (2.8)$$

Demonstração. Tomando $\Gamma(x)\Gamma(y)$ e a definição da função Gama, temos:

$$\begin{aligned} \Gamma(x)\Gamma(y) &= \int_0^\infty e^{-u} u^{x-1} du \int_0^\infty e^{-v} v^{y-1} dv = \\ &= \int_{v=0}^\infty \int_{u=0}^\infty e^{-u-v} \cdot u^{x-1} \cdot v^{y-1} \cdot du dv. \end{aligned}$$

Introduzindo as mudanças de variáveis $u = zt$ e $v = z(1-t)$, podemos escrever:

$$\begin{aligned} &\int_{z=0}^\infty \int_{t=0}^1 e^{-zt-(z-zt)} \cdot (zt)^{x-1} \cdot [z(1-t)]^{y-1} \cdot z \cdot dt dz = \\ &\int_{z=0}^\infty \int_{t=0}^1 e^{-z} \cdot (zt)^{x-1} \cdot [z(1-t)]^{y-1} \cdot z \cdot dt dz = \\ &\int_{z=0}^\infty e^{-z} \cdot z^{x-1+y-1+1} dz \int_{t=0}^1 t^{x-1} \cdot (1-t)^{y-1} dt = \\ &\underbrace{\int_{z=0}^\infty e^{-z} \cdot z^{x+y-1} dz}_{\Gamma(x+y)} \underbrace{\int_{t=0}^1 t^{x-1} \cdot (1-t)^{y-1} dt}_{B(x,y)} = \\ &\Gamma(x)\Gamma(y) = \Gamma(x+y) \cdot B(x, y) = \\ &B(x, y) = \frac{\Gamma(x)\Gamma(y)}{\Gamma(x+y)}. \end{aligned}$$

□

2.2.3 Função de Mittag-Leffler

A função de Mittag-Leffler é uma das mais importantes e comuns funções relacionadas ao cálculo de ordem não inteira. Assim como a resolução de uma equação diferencial ordinária com coeficientes constantes possui sua solução em termos da função exponencial, uma equação diferencial de ordem arbitrária tem, em muitos casos, sua solução dada em termos da função de Mittag-Leffler, de modo que, neste sentido, pode-se dizer que a função de Mittag-Leffler é a generalização fracionária da função exponencial [12].

Existem diversas formas de introduzir a função de Mittag-Leffler e suas generalizações, mas, para nossos objetivos, introduziremos apenas a clássica função de Mittag-Leffler e sua generalização com dois parâmetros, proposta por Wiman [13] e Agarwal [14], respectivamente.

Definição 2.2.7. A função de Mittag-Leffler, denotada por $E_\alpha(z)$, é uma função complexa que depende de um parâmetro complexo α com $\text{Re}(\alpha) > 0$ e, conforme introduzida por Mittag-Leffler [15], é dada a partir da seguinte série de potências:

$$E_\alpha(z) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^n}{\Gamma(\alpha n + 1)}. \quad (2.9)$$

E, conforme mencionado, podemos interpretar (2.9) como uma generalização fracionária para a função exponencial, pois ao tomar $\alpha = 1$, recuperamos a função exponencial, ou seja:

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

Para ilustrar a função de Mittag-Leffler de um parâmetro dada por $E_\alpha(z)$, utilizamos o software Mathematica para plotar seu respectivo gráfico em duas e três dimensões, de modo que obtivemos os seguintes resultados:

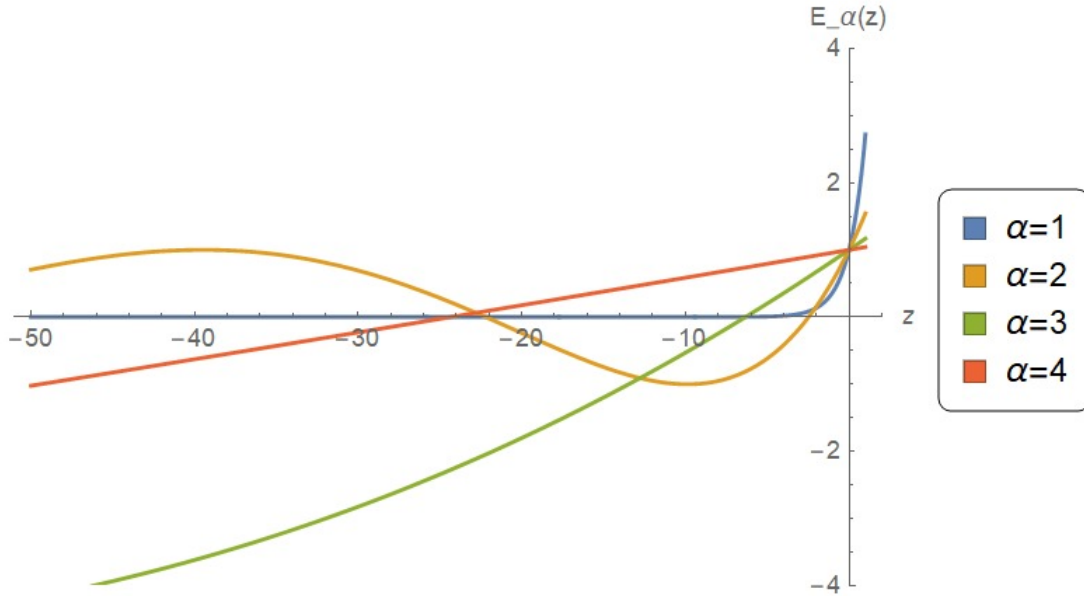


Figura 2.1: Gráfico de $E_\alpha(z)$ em duas dimensões.

Fonte: Próprio autor.

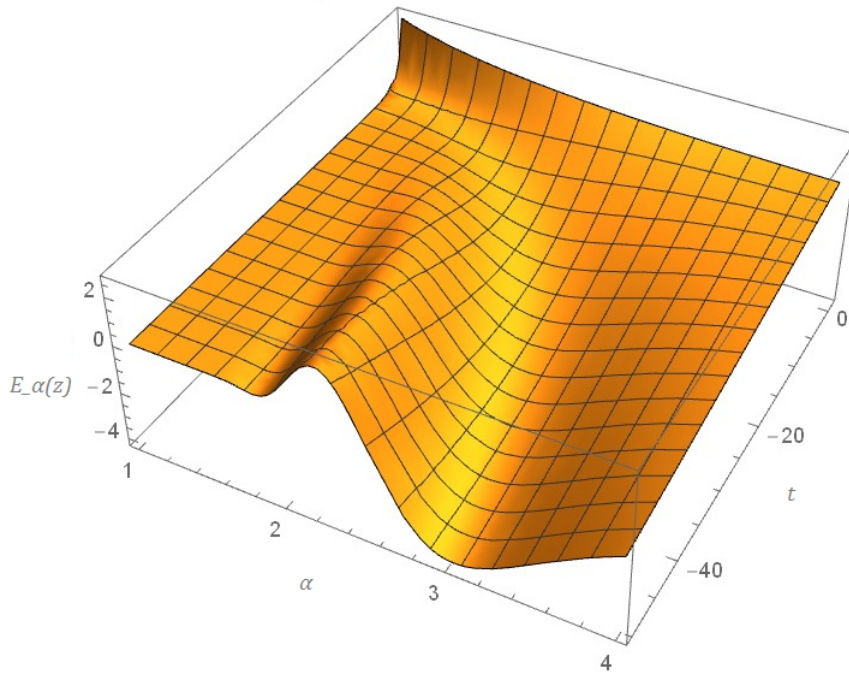


Figura 2.2: Gráfico de $E_\alpha(z)$ em três dimensões.

Fonte: Próprio autor.

Definição 2.2.8. A função de Mittag-Leffler de dois parâmetros tem um papel fundamental no desenvolvimento do cálculo fracionário e foi originalmente introduzida por Agarwal [14] da seguinte maneira:

$$E_{\alpha,\beta}(z) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^n}{\Gamma(\alpha n + \beta)}, \quad \text{Re}(\alpha) > 0, \quad \text{Re}(\beta) > 0. \quad (2.10)$$

Ainda, vale ressaltar que a função de Mittag-Leffler de dois parâmetros generaliza a de um parâmetro, tendo em vista que para $\beta = 1$, temos:

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

2.2.3.1 Exemplos e casos particulares

Tomando como base a definição da função de Mittag-Leffler de dois parâmetros dada em (2.10), apresentamos agora alguns exemplos e casos particulares.

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

$$\begin{aligned} E_{1,2}(z) &= \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^n}{\Gamma(n+2)} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^n}{(n+1)!} = \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^{n+1}}{z} \cdot \frac{1}{(n+1)!} = \frac{1}{z} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^{n+1}}{(n+1)!} = \frac{1}{z} \cdot (e^z - 1) = \frac{e^z - 1}{z}. \end{aligned}$$

Portanto, $E_{1,2}(z) = \frac{e^z - 1}{z}$.

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

$$\begin{aligned} E_{1,3}(z) &= \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^n}{\Gamma(n+3)} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^n}{(n+2)!} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^{n+2}}{z^2} \cdot \frac{1}{(n+2)!} = \\ &= \frac{1}{z^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^{n+2}}{(n+2)!} = \frac{1}{z^2} \cdot (e^z - 1 - z) = \frac{e^z - 1 - z}{z^2}. \end{aligned}$$

Portanto, $E_{1,3}(z) = \frac{e^z - 1 - z}{z^2}$.

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

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

Alguns casos particulares da função de Mittag-Leffler são as funções seno e cosseno trigonométricos, como podemos observar a seguir [12]:

a) $E_{\alpha,\beta}(-z^2)$, com $\alpha = 2$ e $\beta = 1$.

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

b) $zE_{\alpha,\beta}(-z^2)$, com $\alpha = 2$ e $\beta = 2$.

$$zE_{2,2}(-z^2) = z \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n z^{2n}}{\Gamma(2n+2)} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n z^{2n+1}}{(2n+1)!} = \sin z.$$

Além disso, tendo em vista que a função de Mittag-Leffler é uma generalização da função exponencial, é natural que as funções seno e cosseno hiperbólicos também sejam casos particulares da função de Mittag-Leffler [12]:

a) $E_{\alpha,\beta}(z^2)$, com $\alpha = 2$ e $\beta = 1$.

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

b) $zE_{\alpha,\beta}(z^2)$, com $\alpha = 2$ e $\beta = 2$.

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

2.2.3.2 Propriedades

Nesta subseção, apresentamos algumas propriedades da função de Mittag-Leffler de dois parâmetros.

Propriedade (i):

$$E_{\alpha, \alpha+1}(z) = \frac{1}{z} [E_{\alpha}(z) - 1]. \quad (2.11)$$

Demonstração. Pela definição da função de Mittag-Leffler de dois parâmetros dada em (2.10), temos,

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

Multiplicando por z :

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

Abrindo o somatório:

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

Como queremos recuperar a função de Mittag-Leffler de um parâmetro (2.9), vamos somar e subtrair 1 do seguinte modo:

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

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

Portanto, $E_{\alpha, \alpha+1}(z) = \frac{1}{z} [E_{\alpha}(z) - 1]$, de maneira que é importante ressaltar que essa propriedade é útil para obter a solução analítica da equação logística fracionária [10]. $\square$

Propriedade (ii):

$$E_{\alpha, \beta}(z) = z E_{\alpha, \alpha+\beta}(z) + \frac{1}{\Gamma(\beta)}, \text{ com } \operatorname{Re}(\alpha) > 0 \text{ e } \operatorname{Re}(\beta) > 0. \quad (2.12)$$

Demonstração. Temos que:

$$\begin{aligned} E_{\alpha, \beta}(z) &= \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^n}{\Gamma(\alpha n + \beta)} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^n}{(\alpha n + \beta - 1)!} = \\ &= \frac{z^0}{(\beta - 1)!} + \frac{z^1}{(\alpha + \beta - 1)!} + \frac{z^2}{(2\alpha + \beta - 1)!} + \frac{z^3}{(3\alpha + \beta - 1)!} + \dots = \end{aligned}$$

$$\frac{1}{(\beta-1)!} + \frac{z}{(\alpha+\beta-1)!} + \frac{z^2}{(2\alpha+\beta-1)!} + \frac{z^3}{(3\alpha+\beta-1)!} + \dots \quad (I)$$

Por outro lado:

$$\begin{aligned} zE_{\alpha,\alpha+\beta}(z) + \frac{1}{\Gamma(\beta)} &= z \left[\sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^n}{\Gamma(\alpha n + \alpha + \beta)} \right] + \frac{1}{\Gamma(\beta)} = \\ z \left[\sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^n}{(\alpha n + \alpha + \beta - 1)!} \right] + \frac{1}{(\beta-1)!} &= \left[\sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^{n+1}}{(\alpha n + \alpha + \beta - 1)!} \right] + \frac{1}{(\beta-1)!} = \\ \left[\frac{z^1}{(\alpha + \beta - 1)!} + \frac{z^2}{(\alpha + \alpha + \beta - 1)!} + \frac{z^3}{(2\alpha + \alpha + \beta - 1)!} + \dots \right] + \frac{1}{(\beta-1)!} &= \\ \left[\frac{z}{(\alpha + \beta - 1)!} + \frac{z^2}{(2\alpha + \beta - 1)!} + \frac{z^3}{(3\alpha + \beta - 1)!} + \dots \right] + \frac{1}{(\beta-1)!} &= \\ \frac{1}{(\beta-1)!} + \frac{z}{(\alpha + \beta - 1)!} + \frac{z^2}{(2\alpha + \beta - 1)!} + \frac{z^3}{(3\alpha + \beta - 1)!} + \dots & \quad (II) \end{aligned}$$

Portanto, como $(I) = (II)$, de fato, $E_{\alpha,\beta}(z) = zE_{\alpha,\alpha+\beta}(z) + \frac{1}{\Gamma(\beta)}$.

□

2.2.3.3 Transformada de Laplace

Com o intuito de obter a transformada de Laplace da função de Mittag-Leffler de dois parâmetros, vamos calcular a transformada de Laplace da função $[t^{\beta-1}E_{\alpha,\beta}(at^\alpha)]$, isto é, $\mathcal{L}[t^{\beta-1}E_{\alpha,\beta}(at^\alpha)]$.

Pela definição da transformada de Laplace (2.1) e da função de Mittag-Leffler de dois parâmetros (2.10), podemos escrever:

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

Introduzindo a mudança de variável $u = st$, em que $du = sdt$, temos:

$$\begin{aligned} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{a^n}{\Gamma(\alpha n + \beta)} \int_0^\infty e^{-u} \left(\frac{u}{s}\right)^{\beta-1+\alpha n} \frac{du}{s} &= \\ \sum_{n=0}^{\infty} \frac{a^n}{\Gamma(\alpha n + \beta)} \cdot \frac{1}{s^{\alpha n + \beta}} \underbrace{\int_0^\infty e^{-u} \cdot u^{\alpha n + \beta - 1} du}_{\Gamma(\alpha n + \beta)} &= \end{aligned}$$

$$\sum_{n=0}^{\infty} \frac{a^n}{\Gamma(\alpha n + \beta)} \cdot \frac{1}{s^{\alpha n + \beta}} \cdot \Gamma(\alpha n + \beta) =$$

$$\sum_{n=0}^{\infty} \frac{a^n}{s^{\alpha n} \cdot s^{\beta}} = s^{-\beta} \cdot \sum_{n=0}^{\infty} \frac{a^n}{s^{\alpha n}} = s^{-\beta} \sum_{n=0}^{\infty} \left(\frac{a}{s^{\alpha}} \right)^n.$$

Tomando $\left| \frac{a}{s^{\alpha}} \right| < 1$, temos uma série geométrica de razão $\frac{a}{s^{\alpha}}$. Assim, uma vez que uma série geométrica infinita é dada por $\frac{1}{1-r}$, temos:

$$s^{-\beta} \cdot \frac{1}{1 - \frac{a}{s^{\alpha}}} = \frac{s^{-\beta}}{1 - \frac{a}{s^{\alpha}}}.$$

Por fim, multiplicando e dividindo a expressão anterior por s^{α} , obtemos $\frac{s^{\alpha-\beta}}{s^{\alpha}-a}$.

Portanto,

$$\mathcal{L} \left[t^{\beta-\alpha} E_{\alpha\beta}(at^{\alpha}) \right] = \frac{s^{\alpha-\beta}}{s^{\alpha}-a}. \quad (2.13)$$

A partir disso também é possível concluir a transformada de Laplace da função de Mittag-Leffler de um parâmetro:

$$\lim_{\beta \rightarrow 1} \mathcal{L} [E_{\alpha}(at^{\alpha})] = \frac{s^{\alpha-1}}{s^{\alpha}-a}.$$

2.2.4 Função Gel'Fand-Shilov

A Função Gel'Fand-Shilov é uma função especial do cálculo fracionário e é utilizada na definição da integral de ordem-arbitrária de Riemann-Liouville [6].

Definição 2.2.9. Sejam $n \in \mathbb{N}$ e $\nu \in \mathbb{R}$, define-se a função de Gel'Fand-Shilov como:

$$\phi_n(t) = \begin{cases} \frac{t^{n-1}}{(n-1)!}, & \text{se } t \geq 0 \\ 0, & \text{se } t < 0 \end{cases} \quad (2.14)$$

$$\phi_{\nu}(t) = \begin{cases} \frac{t^{\nu-1}}{\Gamma(\nu)} & \text{se } t \geq 0 \\ 0, & \text{se } t < 0. \end{cases} \quad (2.15)$$

A transformada de Laplace da função Gel'Fand-Shilov é dada por:

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

De fato, aplicando a transformada de Laplace (2.1) na Função Gel'Fand-Shilov, temos:

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

Tomando a mudança de variável $st = u$ de modo que $du = sdt$, temos:

$$\frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_0^\infty \left(\frac{u}{s}\right)^{\nu-1} e^{-u} \frac{du}{s} = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_0^\infty (e^{-u}) \frac{u^{\nu-1}}{s^\nu} du = \frac{s^{-\nu}}{\Gamma(\nu)} \int_0^\infty e^{-u} u^{\nu-1} du.$$

Pela definição da função Gama (Definição 2.2.5), segue que:

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

2.2.5 Integral Fracionária de Riemann-Liouville

Para definir a integral fracionária de Riemann-Liouville, primeiro vamos mostrar que uma integral de ordem n , com $n \in \mathbb{N}$, de uma função $f(t)$ com $t \in \mathbb{R}$, pode ser vista como um produto de convolução de Laplace entre $f(t)$ e a função de Gel'Fand-Shilov de ordem n . A partir disso, vamos utilizar a função Gama para introduzir o conceito de integral de ordem arbitrária.

Definição 2.2.10. Define-se integral de ordem inteira, também chamada de integral múltipla ou iterada, através do operador I , agindo na função $f(t)$, definido como [12]:

$$I^0 f(t) = f(t), \quad I f(t) = \int_0^t f(t_1) dt_1.$$

Iterando, temos:

$$I^2 f(t) = I[I f(t)] = \int_0^t \int_0^{t_1} f(t_2) dt_2 dt_1.$$

$$I^3 f(t) = I[I^2 f(t)] = \int_0^t \int_0^{t_1} \int_0^{t_2} f(t_3) dt_3 dt_2 dt_1.$$

Assim, a integral de ordem n pode ser definida por:

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

Lema 2.2.1. Se $G(x, t)$ é uma função contínua em $[c, b] \times [c, b]$, com $c < x < b$, então temos que [10]:

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

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

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

Teorema 2.2.2. Integral de ordem n .

Sejam $n \in \mathbb{N}$, $t \in \mathbb{R}_+$ e $f(t)$ uma função integrável, então

$$I^n f(t) = \phi_n(t) * f(t) := \int_0^t \phi_n(t - \tau) f(\tau) d\tau = \int_0^t \frac{(t - \tau)^{n-1}}{(n-1)!} f(\tau) d\tau, \quad (2.16)$$

onde $*$ denota o produto de convolução de Laplace (2.3).

Demonstração. Vamos fazer a demonstração do Teorema 2.2.2 por indução matemática.

Para $n = 1$, temos:

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

Agora, se mostrarmos que $I^n f(t) = \phi_n(t) * f(t)$, então vale $I^{n+1} f(t) = \phi_{n+1}(t) * f(t)$. Para isso, vamos considerar como hipótese $I^n f(t) = \phi_n(t) * f(t)$ e tese $I^{n+1} f(t) = \phi_{n+1}(t) * f(t)$, de modo que:

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

Pelo Lema 2.2.1 temos:

$$\begin{aligned} I^{n+1} f(t) &= \int_0^t \left[\int_\tau^t \frac{(u - \tau)^{n-1}}{(n-1)!} f(\tau) du \right] d\tau = \int_0^t f(\tau) \left[\frac{(u - \tau)^n}{n(n-1)!} \right]_\tau^t d\tau = \\ &= \int_0^t \frac{(t - \tau)^n}{n!} f(\tau) d\tau = \phi_{n+1}(t) * f(t). \end{aligned}$$

Assim, como $I^{n+1} f(t) = \phi_{n+1}(t) * f(t)$, então vale que $I^n f(t) = \phi_n(t) * f(t)$. □

Conhecendo o teorema anterior e utilizando o conceito da função Gama, é possível generalizar a ordem da integral para um número $\nu \in \mathbb{R}$.

Definição 2.2.11. Seja $f(t)$ uma função integrável. Define-se a integral de ordem ν de $f(t)$, denotada por $I^\nu f(t)$, através da expressão:

$$I^\nu f(t) = \phi_\nu(t) * f(t) = \int_0^t \frac{(t - \tau)^{\nu-1}}{\Gamma(\nu)} f(\tau) d\tau, \quad (2.17)$$

em que, no caso em que o parâmetro associado a ordem da integral, $\nu = n + 1$ com $n \in \mathbb{N}$, é um número natural, recupera-se o resultado para a integral de ordem inteira [12].

É possível fazer esta generalização, pois ao demonstrar por indução (como fizemos anteriormente) que uma integral de ordem n pode ser dada como uma convolução entre a função Gel'Fand-Shilov e a função $f(t)$, estamos mostrando que é possível converter o cálculo de diversas integrais no cálculo de uma única integral de convolução. Assim, quando consideramos a integral de ordem n , toda a ordem da integral está embutida na função Gel'Fand-Shilov e o fato desta função ser uma função muito bem definida algebricamente para números não naturais, faz com que possamos definir $I^\nu f(t) = \phi_\nu(t) * f(t)$, de modo que o número natural n passa a ser um número não natural ν . Portanto, do ponto de vista algébrico, a definição é bem formal, pois onde havia um fatorial, passa a ter uma função Gama e o restante da definição segue bem estruturada.

Vale ressaltar que a escolha do limite inferior da integral é arbitrária, de modo que existem outras duas escolhas para este limite: quando o limite inferior é $-\infty$, temos a definição da integral fracionária de Liouville e quando este limite é c temos a definição de Riemann. Para os objetivos deste trabalho, iremos abordar apenas a integral fracionária de Riemann-Liouville, mas as demais definições podem ser encontradas em [10, 12].

2.2.5.1 Lei dos expoentes para integrais fracionárias

No cálculo de ordem inteira, a chamada lei dos expoentes, que diz respeito às leis de soma e comutação dos expoentes dos operadores integral e derivada, sendo definida como $I^m I^n = I^{m+n}$ e $D^m D^n = D^{m+n}$, respectivamente, em que $m, n = 0, 1, 2, \dots$, é bastante conhecida. Nesta subseção vamos verificar que a lei dos expoentes é válida para integrais fracionárias.

Teorema 2.2.3. *Lei dos expoentes para integrais fracionárias.*

Seja I o operador integral fracionário, com $\alpha, \beta \geq 0$, temos que:

$$I^m I^n = I^{m+n}, \quad (2.18)$$

ou seja, a chamada propriedade de semigrupo e, conseqüentemente, a propriedade comutativa $I^\alpha I^\beta = I^\beta I^\alpha$, são satisfeitas.

Demonstração. Pela Definição 2.17, temos que a integral fracionária pode ser definida através do produto de convolução de duas funções, ou seja, $I^\alpha f(t) = \phi_\alpha(t) * f(t)$. A partir disso, temos o seguinte:

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

Já que a convolução é comutativa, podemos escrever

$$\phi_\alpha(t) * [\phi_\beta(t) * f(t)] = [\phi_\alpha(t) * \phi_\beta(t)] * f(t).$$

E, além disso, como demonstrado em [6], $\phi_\alpha(t) * \phi_\beta(t) = \phi_{\alpha+\beta}(t)$, então:

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

□

2.2.5.2 Casos especiais

Para ilustrar o cálculo de integrais de ordem fracionária, apresentamos a seguir um caso específico e, posteriormente, dois exemplos numéricos.

a) $I^\alpha t^\mu$, sendo $\mu \in \mathbb{C}$, com $\text{Re}(\mu) > -1$ e $t > 0$.

Pela Definição 2.17, temos:

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

Tomando $u = \frac{\tau}{t}$, temos $\tau = tu$, de modo que $d\tau = tdu$, podemos escrever:

$$\begin{aligned} \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^1 (t-tu)^{\alpha-1} \cdot (tu)^\mu \cdot tdu &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^1 t^{\alpha-1} (1-u)^{\alpha-1} \cdot t^\mu \cdot u^\mu \cdot tdu = \\ &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \cdot t^{\alpha+\mu} \int_0^1 \underbrace{(1-u)^{\alpha-1} u^\mu}_{B(\alpha, \mu+1)} du = \\ &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \cdot t^{\alpha+\mu} \cdot \frac{\Gamma(\alpha)\Gamma(\mu+1)}{\Gamma(\alpha+\mu+1)}. \end{aligned}$$

Assim, temos que:

$$I^\alpha t^\mu = \frac{\Gamma(\mu+1)}{\Gamma(\alpha+\mu+1)} \cdot t^{\alpha+\mu}. \quad (2.19)$$

E esta relação recupera os casos de ordem inteira, como podemos observar a seguir.

b) $I^\alpha t^\mu$, em que $\alpha = 2$ e $\mu = 3$.

$$I^2 t^3 = \int \frac{t^4}{4} dt = \frac{t^5}{4 \cdot 5} = \frac{t^5 \cdot 3!}{5 \cdot 4 \cdot 3!} = \frac{t^5 \cdot 3!}{5!} = \frac{\Gamma(3+1)}{\Gamma(3+2+1)} \cdot t^{2+3}.$$

Assim, de fato, recuperamos (2.19).

c) $I^\alpha t^\mu$, em que $\alpha = 2$ e $\mu = -\frac{1}{2}$.

Pelo cálculo usual, temos:

$$I^2 t^{-\frac{1}{2}} = I \left[2t^{\frac{1}{2}} \right] = 2 \cdot \frac{2}{3} t^{3/2}.$$

Por (2.19), temos:

$$I^2 t^{-\frac{1}{2}} = \frac{\Gamma\left(1 - \frac{1}{2}\right)}{\Gamma\left(2 - \frac{1}{2} + 1\right)} \cdot t^{3/2} = \frac{\Gamma\left(\frac{1}{2}\right)}{\Gamma\left(\frac{5}{2}\right)} \cdot t^{3/2}.$$

Como $\Gamma(z+1) = z\Gamma(z)$, podemos escrever:

$$\Gamma\left(\frac{5}{2}\right) = \Gamma\left(\frac{3}{2} + 1\right) = \frac{3}{2} \cdot \Gamma\left(\frac{3}{2}\right) = \frac{3}{2} \cdot \Gamma\left(\frac{1}{2} + 1\right) = \frac{3}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot \Gamma\left(\frac{1}{2}\right).$$

Portanto, temos que:

$$\frac{\Gamma\left(\frac{1}{2}\right)}{\Gamma\left(\frac{5}{2}\right)} \cdot t^{3/2} = \frac{\Gamma\left(\frac{1}{2}\right) \cdot t^{3/2}}{\frac{3}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot \Gamma\left(\frac{1}{2}\right)} = 2 \cdot \frac{2}{3} t^{3/2}.$$

Que é justamente o resultado que queríamos.

2.2.6 Derivada Fracionária de Caputo

Sendo $D = \frac{d}{dx}$ o operador diferencial e n um número natural, o significado de $D^n f(x)$, que é a derivada de ordem n da função f , é bastante conhecido. Existem diversas derivadas de ordem não inteira, como a derivada fracionária de Riemann-Liouville, de Weyl, de Riez e de Grünwald-Letnikov [12], por exemplo. Entretanto, neste trabalho, iremos definir e utilizar a derivada fracionária segundo Caputo, pois, ao contrário de outras definições, a derivada de uma constante no sentido de Caputo é zero e esta apresenta uma vasta aplicabilidade em modelagem matemática, tendo em vista que é mais conveniente quando estamos estudando equações diferenciais com condições iniciais [6]. Além disso, para o método numérico-computacional utilizado para a realização das soluções do modelo estudado é necessário utilizar a definição da derivada de Caputo, como veremos adiante.

Conforme já mencionado, uma das propriedades mais importantes da derivada fracionária é sua capacidade em descrever fenômenos com efeito de memória e, neste sentido, é importante ressaltar que a derivada de Caputo é definida em função da integral de Riemann-Liouville que é um operador não local.

Definição 2.2.12. A derivada fracionária de Caputo é definida, para $f(t)$ uma função integrável, $\alpha \in \mathbb{C}$ tal que $\text{Re}(\alpha) > 0$ e $n \in \mathbb{N}$ tal que $n - 1 < \text{Re}(\alpha) \leq n$, como:

$$D^\alpha f(t) = I^{n-\alpha} [D^n f(t)] = \phi_{n-\alpha}(t) * [D^n f(t)], \quad (2.20)$$

na qual D^n representa a derivada usual e D^α a derivada de Caputo de ordem α .

Portanto, em palavras, a derivada fracionária de Caputo é a integral fracionária da derivada de ordem inteira [6].

É possível notar que quando $\alpha = n$, ou seja, no caso em que a ordem da derivada é um número natural, a definição de Caputo para a derivada fracionária recupera a definição usual de derivada, de modo que a derivada de Caputo é uma generalização da derivada clássica para ordem arbitrária:

$$D^\alpha f(t) = I^{n-\alpha} [D^n f(t)] = I^{n-n} [D^n f(t)] = I^0 [D^n f(t)] = D^n f(t).$$

2.2.6.1 Cálculos fundamentais

Para exemplificar o uso da derivada fracionária segundo Caputo, apresentamos a seguir os cálculos de algumas funções.

a) $D^\alpha f(t)$, em que $f(t) = t^0$.

Pelas Definições 2.20 e 2.16, temos

$$D^\alpha f(t) = D^\alpha t^0 = I^{n-\alpha} [D^n t^0] = I^{n-\alpha} [0] = \int_0^t 0 \cdot \phi_{n-\alpha}(t-\tau) d\tau = 0.$$

Portanto, segundo Caputo, a derivada fracionária de uma constante é igual a zero.

b) $D^\alpha f(t)$, em que $f(t) = t^\mu$, $t \geq 0$ e $\mu > -1$.

Pela Definição 2.20, temos

$$D^\alpha f(t) = D^\alpha t^\mu = I^{n-\alpha} [D^n t^\mu].$$

Sabendo que para a derivada usual:

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

podemos escrever:

$$I^{n-\alpha} [D^n t^\mu] = I^{n-\alpha} \left[\frac{\Gamma(\mu+1)}{\Gamma(\mu-n+1)} \cdot t^{\mu-n} \right] = \left[\frac{\Gamma(\mu+1)}{\Gamma(\mu-n+1)} \right] \cdot I^{n-\alpha} [t^{\mu-n}].$$

Agora, uma vez que:

$$I^\alpha t^\mu = \frac{\Gamma(\mu+1)}{\Gamma(\alpha+\mu+1)} t^{\alpha+\mu},$$

temos $\alpha \rightarrow n-\alpha$ e $\mu \rightarrow \mu-n$, então:

$$\begin{aligned} D^\alpha t^\mu &= \left[\frac{\Gamma(\mu+1)}{\Gamma(\mu-n+1)} \right] \cdot \frac{\Gamma(\mu-n+1)}{\Gamma(n-\alpha+\mu-n+1)} t^{(n-\alpha)+(\mu-n)} = \\ &= \frac{\Gamma(\mu+1)}{\Gamma(\mu-n+1)} \cdot \frac{\Gamma(\mu-n+1)}{\Gamma(\mu-\alpha+1)} \cdot t^{\mu-\alpha}. \end{aligned}$$

Portanto,

$$D^\alpha t^\mu = \frac{\Gamma(\mu+1)}{\Gamma(\mu-\alpha+1)} \cdot t^{\mu-\alpha}.$$

2.3 Aplicação do Cálculo Fracionário

Conforme mencionado no início deste Capítulo, a modelagem proveniente de equações diferenciais de ordem não inteira fornece, em muitos casos, uma descrição mais refinada do fenômeno analisado do que a respectiva modelagem proveniente de equações de ordem inteira [12], com destaque aos problemas com dependência temporal, uma vez que as derivadas fracionárias proporcionam uma boa descrição para efeitos de memória e propriedades hereditárias.

Existem diversas aplicações que explicitam esta característica da modelagem fracionária e suas respectivas consequências como o Decaimento Radioativo, o Oscilador Harmônico Simples, o Sistema Lotka-Volterra e a Equação Logística [10, 12]. A seguir apresentaremos algumas considerações referentes à equação logística, utilizando como base a metodologia da transformada de Laplace.

2.3.1 Equação Logística

A equação logística foi publicada em 1838 por Pierre François Verhulst para modelar o crescimento da população mundial baseando-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, uma vez que os fatores inibidores são levados em consideração. Por exemplo, ao modelar a evolução da gripe A, o isolamento das pessoas infectadas, as ações governamentais e as formas de prevenção divulgadas pelos meios de comunicação poderiam ser considerados fatores inibidores [12].

Além disso, a equação logística mostrou-se aplicável em uma série de eventos probabilísticos e relacionados à teoria do caos e às dinâmicas industriais e empresariais [16]. Nas subseções seguintes apresentamos a equação logística em sua versão clássica e sua correspondente generalização fracionária, levando em consideração o ajuste dimensional, a fim de comparar os resultados obtidos.

2.3.1.1 Equação Logística de ordem inteira

A clássica equação logística proposta por Verhulst é dada por:

$$\frac{d}{dt}x(t) = kx(t) \left[1 - \frac{x(t)}{r} \right], \quad (2.21)$$

em que $x(t)$ representa a população no instante t , k é a taxa de crescimento intrínseca e r é a capacidade de suporte, isto é, o valor máximo da população.

Sem perda de generalidade, tomando $r = 1$, podemos reescrever a equação acima da seguinte forma:

$$\frac{dx(t)}{dt} = kx(t)[1 - x(t)]. \quad (2.22)$$

Esta é uma equação diferencial ordinária não linear, ou seja, não podemos pensar na versão fracionária para ser resolvida por transformadas integrais. Contudo, esta equação é do tipo Bernoulli.

Uma equação diferencial do tipo Bernoulli é dada por:

$$y'(t) + p(t)y(t) = q(t)y^n(t), \quad (2.23)$$

em que $n \geq 2$, pois, caso contrário, teríamos uma EDO linear.

Introduzindo a mudança de variável $z(t) = y^{1-n}(t) \Rightarrow z'(t) = (1-n)y^{-n}(t)y'(t)$, e multiplicando toda a equação (2.23) por $(1-n)y^{-n}(t)$, obtemos o seguinte:

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

E, reescrevendo, temos:

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

que é uma equação diferencial ordinária de 1ª ordem linear em $z(t)$.

Feitas estas considerações, na equação logística dada em (2.22), temos:

$$x'(t) - kx(t) = -kx^2(t). \quad (2.24)$$

Tomando $z(t) = x^{1-2}(t) \Rightarrow z(t) = x^{-1}(t) \Rightarrow z'(t) = -x^{-2}(t)x'(t)$ e multiplicando a equação (2.24) por $-x^{-2}(t)$, podemos escrever:

$$(-x^{-2}(t))x'(t) - (-x^{-2}(t))kx(t) = -(-x^{-2}(t))kx^2(t)$$

$$-x^{-2}(t)x'(t) + kx^{-1}(t) = k$$

$$z'(t) + kz(t) = k$$

$$z'(t) = k - kz(t)$$

$$\frac{dz(t)}{dt} = k[1 - z(t)]. \quad (2.25)$$

Assim, (2.25) é a equação logística escrita na sua forma linear e é a partir desta equação que apresentaremos a generalização fracionária na próxima subseção. Entretanto, antes de apresentarmos a equação logística linearizada fracionária, vale ressaltar que a equação dada por (2.25) é do tipo separável, logo, considerando $z = z(t)$, podemos escrever:

$$\int \frac{dz}{1-z} = \int k dt \Rightarrow -\ln(1-z) = kt + c \Rightarrow$$

$$(1-z)^{-1} = e^c \cdot e^{kt} \Rightarrow 1-z = C_o \cdot e^{-kt} \Rightarrow z(t) = 1 - C_o \cdot e^{-kt}.$$

Utilizando a condição inicial $z(0) = 1 - C_o \Rightarrow C_o = 1 - z(0)$, temos:

$$z(t) = 1 + [z(0) - 1] \cdot e^{-kt}.$$

Sabendo que $x(t) = [z(t)]^{-1}$, então:

$$x(t) = \frac{1}{1 + \left[\frac{1}{x(0)} - 1\right] e^{-kt}}. \quad (2.26)$$

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

2.3.1.2 Equação Logística linearizada fracionária

A partir dos resultados explicitados anteriormente, vamos apresentar uma generalização fracionária de ordem α da equação logística linearizada dada por (2.25). Para isso, seja $0 < \alpha \leq 1$, de modo que podemos escrever:

$$\frac{d^\alpha z(t)}{dt^\alpha} = D^\alpha z(t) = k^\alpha [1 - z(t)]. \quad (2.27)$$

Aplicando a transformada de Laplace na equação anterior e sabendo que a TL é um operador linear, temos:

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

Como $\mathcal{L}[z(t)] = Z(s)$, $\mathcal{L}[1] = \frac{1}{s}$ e $\mathcal{L}[D^\alpha z(t)] = s^\alpha Z(s) - s^{\alpha-1} z(0)$ então:

$$s^\alpha Z(s) - s^{\alpha-1} z(0) = \frac{k^\alpha}{s} - k^\alpha Z(s)$$

$$(s^\alpha + k^\alpha) Z(s) = \frac{k^\alpha}{s} + s^{\alpha-1} z(0)$$

$$Z(s) = \frac{s^{-1} \cdot k^\alpha}{s^\alpha + k^\alpha} + \frac{s^{\alpha-1} \cdot z(0)}{s^\alpha + k^\alpha}.$$

A fim de recuperar a solução da equação na variável t , vamos aplicar a transformada de Laplace inversa e o resultado visto em (2.13), isto é, $\mathcal{L}^{-1}[t^{\beta-\alpha} E_{\alpha\beta}(at^\alpha)] = \frac{s^{\alpha-\beta}}{s^\alpha - a}$:

$$\mathcal{L}^{-1}[Z(s)] = \mathcal{L}^{-1}\left[\frac{s^{-1} \cdot k^\alpha}{s^\alpha + k^\alpha}\right] + \mathcal{L}^{-1}\left[\frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha + k^\alpha}\right] z(0)$$

$$z(t) = k^\alpha \underbrace{\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{s^{-1}}{s^\alpha + k^\alpha}\right]}_{(I)} + \underbrace{\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha + k^\alpha}\right]}_{(II)} z(0).$$

Neste caso, temos que, em (I), $\alpha - \beta = -1 \Rightarrow \beta = \alpha + 1$, $\alpha = \alpha$ e $a = -k^\alpha$ e, em (II), $\beta = 1$, $\alpha = \alpha$ e $a = -k^\alpha$, de modo que podemos escrever:

$$z(t) = (tk)^\alpha E_{\alpha, \alpha+1}[-(kt)^\alpha] + z(0)E_\alpha[-(kt)^\alpha].$$

Por (2.11), sabemos que $E_{\alpha, \alpha+1}(z) = \frac{1}{z} [E_\alpha(z) - 1]$, então:

$$z(t) = z(0)E_\alpha[-(kt)^\alpha] - \frac{1}{(kt)^\alpha} [(-1 + E_\alpha[-(kt)^\alpha])(kt)^\alpha]$$

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

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

Ainda, lembrando que $x(t) = \frac{1}{z(t)} \Rightarrow x(0) = \frac{1}{z(0)} \Rightarrow z(0) = \frac{1}{x(0)}$, podemos escrever:

$$x(t) = \frac{1}{1 + [z(0) - 1]E_\alpha[-(kt)^\alpha]} = \frac{1}{1 + \left[\frac{1}{x(0)} - 1\right]E_\alpha[-(kt)^\alpha]}. \quad (2.28)$$

Por fim, é possível notar que quando tomamos $\lim_{\alpha \rightarrow 1} x(t)$, recuperamos a equação (2.26), o que reitera o fato de que a solução inteira é um caso particular da respectiva equação fracionária.

2.3.1.3 Comportamento gráfico

A seguir, apresentamos o comportamento gráfico da solução da equação (2.28), tomando $x(0) = 0,2$ e $k = 1$, para diferentes valores de α :

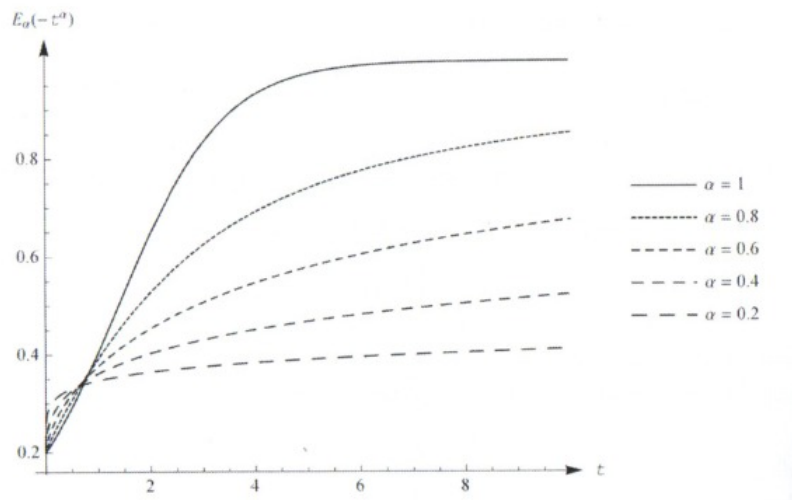


Figura 2.3: Esboço gráfico da solução da equação (2.28).

Fonte: Camargo, 2015.

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

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

como era de se esperar.

Assim, pela representação gráfica, é possível notar que, ao diminuir a ordem da derivada, a velocidade de crescimento diminui, assim como a velocidade com que se converge para a capacidade de suporte.

2.4 Métodos Numéricos

Ao utilizar equações diferenciais fracionárias para descrever determinados fenômenos, um dos principais desafios é a busca por técnicas de resolução destas equações. No caso de equações lineares de ordem fracionária é possível utilizar a metodologia da transformada de Laplace, porém, para modelos não lineares, não é possível utilizar esta metodologia, de maneira que é necessário utilizar, em geral, métodos numéricos [11].

As derivadas de ordem não inteira são operadores não locais, ou seja, $D^\alpha f(t)$ depende de todos os valores de $f(t)$ em todo intervalo analisado $[t_0, t_f]$, isto é, desde o tempo inicial até o tempo final, enquanto a derivada clássica é um operador local, de modo que analisa apenas uma vizinhança arbitrária do ponto. Devido a isso, existe uma baixa diversidade de métodos numéricos para soluções fracionárias [7].

2.4.1 Método de Adams-Bashforth-Moulton generalizado para modelos fracionários

Neste trabalho, tendo em vista que o modelo estudado é não linear, utilizamos a rotina FDE12, um método preditor-corretor para equações diferenciais fracionárias, desenvolvido por Roberto Garrappa, que resolve problemas de valor inicial para uma equação diferencial não linear de ordem fracionária (EDF). Esta é uma implementação do método preditor-corretor de Adams-Bashforth-Moulton, disponível no MatLab [17], de modo que a generalização fracionária do método clássico de Adams-Bashforth-Moulton [18] foi escolhida devido a facilidade computacional em já ter este método implementado no MatLab.

O que torna possível a utilização do método para modelos fracionários é o fato de poder transformar a equação diferencial fracionária em uma equação de Volterra, de maneira que é possível implementar o método de integração para a integral de Volterra, conforme descrito em [7]. Este método numérico em sua versão fracionária é desenvolvido com a derivada no sentido de Caputo, de modo que considera-se a ordem não inteira da derivada fracionária, $n - 1 < \alpha \leq n$, em que n é o menor inteiro maior que α . Assim, a rotina FDE12 é utilizada da seguinte forma:

$$[T, Y] = FDE12(ALPHA, FDEFUN, T0, TFINAL, Y0, h), \quad (2.29)$$

em que (2.29) integra o problema de valor inicial para uma equação diferencial fracionária ou para um sistema de equações diferenciais fracionárias, de ordem $\alpha > 0$, utilizando a derivada fracionária segundo Caputo.

Neste sentido, ao colocar a rotina no MatLab, T representa a variável independente, Y é o vetor das variáveis dependentes, $ALPHA$ é a ordem da derivada, $FDEFUN$ corresponde ao conjunto de equações diferenciais fracionárias, $T0$ é o tempo inicial, $TFINAL$ o tempo final, $Y0$ corresponde ao conjunto das condições iniciais

e h é o tamanho do passo, que é considerado constante ao longo da integração [17]. Assim, por meio destes parâmetros e condições, é possível obter soluções numéricas para problemas não lineares, conforme veremos no Capítulo 4.

Modelagem Matemática do Câncer de Mama

3.1 Dados sobre o câncer

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que pode afetar qualquer parte do corpo. Uma característica que define o câncer é a rápida criação de células anormais que crescem além de seus limites habituais e podem invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros tecidos e órgãos, processo conhecido como metástase e que é a principal causa de morte pela doença [19, 20]. O crescimento das células cancerosas é diferente do crescimento das células normais, pois, em vez de morrerem, continuam crescendo incontrolavelmente, formando outras novas células anormais.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é uma das principais causas de morte no mundo, sendo responsável por quase 10 milhões de mortes em 2020, representando uma em cada seis mortes e, de acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), aproximadamente 70% das mortes por câncer ocorrem em países de baixa e média renda. Em 2017, apenas 26% dos países de baixa renda relataram ter serviços de patologia disponíveis no setor público. Mais de 90% dos países de alta renda relataram que os serviços de tratamento estão disponíveis, em comparação com menos de 30% dos países de baixa renda [19].

A estimativa é que, globalmente, 1 em cada 5 pessoas desenvolve câncer durante a vida, sendo que 1 em cada 8 homens e 1 em cada 11 mulheres morrem em decorrência do mesmo. Nas duas próximas décadas estima-se que a incidência global do câncer aumentará em média 70%, sobretudo nos países em desenvolvimento (dados da OMS).

No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2017 o câncer causou 218 640 mortes, que correspondem a 17,2% de todos os óbitos nacionais. A incidência no país é de 625 mil novos casos de câncer para cada ano do triênio 2020/2022. Cerca de 29,7% (65 840) dos novos casos em homens corresponderão ao câncer de próstata e 29,2% (66 280) dos novos casos em mulheres serão de câncer de mama.

Uma das principais características compartilhada entre os diferentes tipos de câncer é a falha no monitoramento imunológico [21]. O sistema imune é composto por diferentes células e moléculas que atuam na defesa do organismo contra infecções, de

modo que esta defesa é controlada por dois tipos de reações: a inata, que é a mais rápida, ocorrendo antes mesmo da infecção de maneira não específica, e a adaptativa, que é estimulada pela presença dos agentes infecciosos e melhoram a exposição repetida a uma determinada infecção. Assim, o sistema imune sofre mudanças funcionais e composicionais devido ao câncer [22], uma vez que as células tumorais podem evitar a resposta imune desativando componentes do sistema que foram enviados para eliminá-las [21]. Neste sentido, é muito importante incorporar essas células em estudos envolvendo o câncer, conforme veremos adiante.

3.1.1 O câncer de mama

O câncer de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo e é o mais comum entre as mulheres. Seus principais fatores de risco estão relacionados ao envelhecimento e à vida reprodutiva da mulher - menarca precoce, idade da primeira gestação a termo acima de 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal [20] -, além de exposição à radiação [23], hereditariedade [24] e mutações genéticas [25]. Em 2008, o câncer de mama foi a principal causa de óbito por câncer entre mulheres no Brasil, seguido por câncer de traqueia, brônquios e pulmões e câncer de cólon e reto, correspondendo a cerca de 16% do total [20].

Esta doença possui uma classificação molecular que leva em consideração a expressão de marcadores biológicos, dentre eles, de receptores hormonais, que realizam o estímulo do crescimento de mama normal e neoplástico, sendo que este último é o crescimento anormal do tecido, que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo e tende à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre o corpo. Cerca de 75% dos cânceres de mama são positivos para expressão do receptor de estrogênio e, nestes casos, a terapia hormonal é o tratamento mais indicado para a doença [26, 27].

Modelos matemáticos são ferramentas que podem auxiliar no entendimento de fenômenos relacionados ao câncer, desde seu surgimento até a erradicação e possível formação de metástases [28, 29]. No caso do câncer de mama, diversos estudos envolvendo modelos matemáticos foram desenvolvidos nos últimos anos, investigando o crescimento tumoral [1, 30, 31, 32, 33], tamanho do tumor [34, 35] e tratamento [36, 37, 38, 39, 40]. Para que um modelo obtenha sucesso em descrever um determinado fenômeno, seus parâmetros precisam ser cuidadosamente atribuídos e calibrados [41], de modo que é necessário analisar qual modelo melhor se adapta com os dados experimentais disponíveis, por exemplo.

Em estudos *in vitro*, o câncer de mama muitas vezes é investigado através do uso de linhagens celulares [42], poderosas ferramentas experimentais que podem fornecer informações que resultam em benefícios clínicos [43, 44]. Dentre as linhagens, a MCF-7 é amplamente utilizada, tendo em vista que esta é positiva para receptores de estrogênio e, consequentemente, essencial para a investigação de tratamentos hormonais, por exemplo [45, 46]. Conforme veremos a seguir, o estudo realizado por [1] buscou investigar o crescimento celular da linhagem MCF-7, que interage com células do sistema imune e sofre efeitos causados pelo estradiol.

3.2 Modelo matemático do crescimento tumoral de câncer de mama MCF-7

A modelagem matemática do crescimento tumoral é importante para entender, prever e melhorar o resultado de um regime de tratamento e, geralmente, estes modelos incluem interação tumor-imune, que é um componente importante para que eles produzam fenômenos. A maioria dos modelos matemáticos para câncer são baseados em equações diferenciais, de modo que as equações diferenciais ordinárias (EDOs) têm sido utilizadas para investigar as interações entre células cancerosas, células imunes e citocinas [1].

As citocinas são proteínas que modulam a função de outras células ou da própria célula que as geraram. São produzidas por diversas células, mas principalmente por linfócitos (que são responsáveis pelo reconhecimento imune específico de patógenos e pelo desencadeamento de respostas imunes adaptativas) e por macrófagos ativados (que são responsáveis por fagocitar ativamente organismos), sendo importantes para o controle da resposta imune [47].

O sistema imune é composto por diferentes células e moléculas que atuam na defesa do organismo contra infecções. Essa defesa é controlada por dois tipos de reações: a inata, que é a mais rápida, ocorrendo mesmo antes da infecção de maneira não específica, e a adaptativa, que é estimulada pela presença dos agentes infecciosos e melhoram a exposição repetida a uma determinada infecção. Normalmente, ambas as respostas funcionam em conjunto para combater um patógeno, após o mesmo já ter superado diferentes barreiras superficiais que tentam inibir sua fixação [48, 49].

O modelo proposto por Wei (2019) [1] apresenta discussões referentes a linha celular MCF-7, uma linhagem celular de câncer de mama humano amplamente estudado, que apresenta receptores de estrogênio e seu crescimento é hormônio dependente, isto é, suas células possuem receptores que se ligam ao hormônio estrogênio, que ajudam as células cancerígenas a crescerem e se disseminarem. O modelo matemático é composto por EDOs que descrevem o crescimento tumoral de mamas MCF-7, interação tumor-imune e interação tumor-estrogênio, de modo que governa o crescimento das células MCF-7 com interação entre células tumorais, estradiol, células natural killer (NK), linfócitos T citotóxicos (CTLs) e glóbulos brancos (WBCs), a fim de estudar o crescimento do tumor de mama.

O estradiol é a forma mais ativa do hormônio estrogênio e é considerado um dos seus principais tipos juntamente com a estrona e o estriol. Este hormônio é responsável pelo desenvolvimento sexual e reprodutivo das mulheres, sendo importante na manutenção das características sexuais femininas e na regulação do ciclo menstrual, por exemplo [50].

As células natural killer formam um componente muito importante da resposta imune do sistema inato, tendo em vista que são capazes de detectar tumores em desenvolvimento em estágio inicial e secretar inúmeras citocinas e quimiocinas que eliminam direta e efetivamente as células tumorais. Este processo é chamado de vigilância imunológica e é importante para prevenir células neoplásticas de evoluírem para tumores [1]. Estudos investigam o papel das NK no controle tumoral in vivo, já que as mesmas aparentam tentar evitar a rápida disseminação de tumores metastáticos e são capazes de secretar citocinas imunorreguladores que buscam a eliminação tumoral [51].

Os linfócitos T citotóxicos fazem parte da resposta imune adaptativa e são indispensáveis na imunoterapia, uma vez que conseguem reconhecer e eliminar as células neoplásticas [52]. Os CTLs monitoram todas as células do corpo, de modo que as mesmas estejam prontas para destruir qualquer estrangeiro que seja considerado uma ameaça à integridade do indivíduo hospedeiro, como células infectadas por vírus, por exemplo, prevenindo que estas sejam fonte de um patógeno viral [51]. Estudos apontam que estas células são os principais subtipos celulares da resposta imune antitumoral e, em muitos tipos de cânceres, são utilizados como marcadores da eficiência dos mecanismos imunes antitumorais [53].

Já os glóbulos brancos, também conhecidos como leucócitos, são as células do sistema imunológico que ajudam o corpo a combater doenças infecciosas e invasores estrangeiros, fazendo parte da resposta imune adaptativa. Sua concentração normal no sangue varia entre 4000 e 10000 células por microlitro e o número de leucócitos no sangue é frequentemente um marcador de doença, de modo que uma contagem baixa destas células pode ocorrer devido a infecções virais, tratamento de medula óssea ou certas doenças [54, 55].

Assim, de maneira geral, o modelo proposto em [1] consiste em cinco estados variáveis: população tumoral MCF-7: T (células); população de células natural killer: N (células/L); população de células linfócitos T citotóxicos: L (células/L); população de leucócitos: C (células/L); nível circulante de estradiol: E (pmol/L) e é descrito pelas seguintes EDOs:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = (a + I_{TE}(T, E)) T(1 - T/K) - I_{TN}(T, N) - I_{TL}(T, L) \\ \frac{dN}{dt} = eC - fN - p_2NT + I_{NT}(T, N) \\ \frac{dL}{dt} = \left(p_4L_N + \frac{p_5I}{\alpha_4+I}L\right) (1 - L/K_L) \frac{T}{\alpha_5+T} - dL \\ \frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C \\ E(t). \end{cases} \quad (3.1)$$

em que T representa a população tumoral MCF-7, a a taxa de crescimento intrínseca, $I_{TE}(T, E)$ a interação entre as células MCF-7 e E2 (estradiol), K a capacidade de suporte, $I_{TN}(T, N)$ e $I_{TL}(T, L)$ a lise tumoral (destruição maciça de células malignas) por células NK e por células CTLs, nesta ordem; N , eC e f representam a população, o crescimento e a taxa de mortalidade de células NK, respectivamente, $(-p_2NT)$ descreve a inatividade das células NK após encontros com células tumorais, $I_{NT}(T, N)$ o recrutamento de células NK; L a população de células CTLs, p_4L_N o número de CTLs ingênuos, $\frac{p_5I}{\alpha_4+I}L$ e K_L descrevem a proliferação e a capacidade de carga de CTLs, $\frac{T}{\alpha_5+T}$ representa o fenômeno em que os CTLs são ativados na presença de células tumorais e sofrem apoptose (morte celular programada), d a taxa de mortalidade dos CTLs; C , α , β representam, respectivamente, a população, a taxa de natalidade e a taxa de mortalidade de leucócitos; E é uma função periódica e representa o nível circulante de estradiol; t é dado em dias.

Entretanto, ao considerar alguns dados experimentais usados para a determinação de parâmetros e para o ajuste de curvas, que podem ser consultados em [1], o modelo dado em (3.1) pode ser reescrito, levando em consideração os novos parâmetros relacionados ao crescimento de células MCF-7 e o efeito de E2, lise tumoral por células NK e por células CTLs, recrutamento de células NK e concentração de E2, de modo que obtém-se o seguinte sistema de equações:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT}{dt} = T \left(a + \frac{cET}{1+\alpha_1 E + \beta_1 T^2} \right) (1 - T/K) - \frac{p_1 T N^2}{1+\alpha_2 T + \beta_2 N^2} - \frac{p_6 T^2 L}{1+\alpha_6 T^2 + \beta_6 L} \\ \frac{dN}{dt} = eC - fN - p_2 NT + \frac{p_3 NT}{1+\alpha_3 T + \beta_3 N} \\ \frac{dL}{dt} = \left(p_4 L_N + \frac{p_5 I}{\alpha_4 + I} L \right) (1 - L/K_L) \frac{T}{\alpha_5 + T} - dL \\ \frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C \\ E(t) = \bar{E}(t - n\tau), \quad t \in [n\tau, (n+1)\tau]. \end{array} \right. \quad (3.2)$$

Assim, para nossos estudos e considerações em relação ao modelo matemático, vamos utilizar o sistema de equações dado por (3.2).

Modelagem Fracionária do Câncer de Mama

4.1 Generalização Fracionária

Conforme mencionado no Capítulo 2, as derivadas fracionárias proporcionam uma boa descrição para efeitos de memória e propriedades hereditárias, pelo fato da maioria dos operadores fracionários serem não locais, ou seja, o cálculo da derivada temporal fracionária em um determinado ponto requer pontos anteriores, de maneira que fenômenos da biomatemática, como é o caso do crescimento tumoral, por exemplo, podem ser descritos de maneira mais refinada, tendo em vista que os modelos fracionários podem descrever a evolução ao longo do tempo dos tumores, levando em consideração sua história, atributo que pode melhorar modelos tumorais baseados em EDOs. Além disso, as equações diferenciais fracionárias podem ajudar reduzindo os erros decorrentes dos parâmetros da modelagem de fenômenos da vida real - natureza multiescala e melhor ajuste de dados [56].

Neste contexto, propomos uma abordagem do problema posto em [1], descrito brevemente no Capítulo 3, através da modelagem fracionária. Ao propor uma generalização fracionária para o modelo, nosso intuito é embutir na ordem da derivada o peso das simplificações que são comumente feitas nos modelos matemáticos de ordem inteira, isto é, pretendemos embutir na ordem da derivada os diversos fatores que provavelmente foram negligenciados na modelagem usual, como a competição entre células tumorais por recursos vitais, por exemplo, além de levar em consideração os efeitos de memória. Assim, a partir disso, iremos realizar análises qualitativas entre os modelos de ordem inteira e de ordem arbitrária, buscando destacar possíveis contribuições para a análise do modelo original.

Para isso, escolhemos a derivada fracionária segundo Caputo, que é definida em função da integral de Riemann-Liouville, que é um operador não local, pois suas condições iniciais são fisicamente interpretáveis e o método numérico-computacional utilizado para a realização das soluções do modelo utiliza esta definição de derivada fracionária.

Ainda, antes de apresentar o modelo fracionário proposto, é importante ressaltar que, além das abordagens adotadas neste trabalho (metodologias utilizadas e análises

realizadas), existem outros enfoques no campo de estudos do Cálculo Fracionário, de modo que, no caso de equações lineares fracionárias, por exemplo, podemos utilizar a metodologia da transformada de Laplace. Entretanto, conforme já mencionado anteriormente, há limitações na utilização desta metodologia, para modelos não lineares, que são resolvidas, em geral, via métodos numéricos. Assim, em pesquisas realizadas na área, pode-se encontrar trabalhos que apresentam comparações de soluções analíticas com resultados computacionais [11], estudo de métodos numéricos e estratégia computacional para estimação de parâmetros [7], além de outras abordagens para a análise de estabilidade de determinado modelo, inclusive no tratamento de câncer [56].

4.1.1 Ajuste Dimensional e Modelo Proposto

Para propormos a generalização fracionária do modelo clássico do crescimento tumoral da linhagem celular MCF-7 é necessário tomarmos o devido cuidado com o desbalanceamento das unidades das equações diferenciais. Neste sentido, tomando como base as considerações feitas em [7], fizemos as seguintes considerações para o ajuste dimensional:

No caso da derivada de ordem inteira, $\frac{d}{dt}$, o operador possui dimensão $\frac{1}{dias}$, já que t está em dias. Mas, no caso do operador fracionário $\frac{d^\gamma}{dt^\gamma}$, temos:

$$\left[\frac{d^\gamma}{dt^\gamma} \right] = \frac{1}{dias^\gamma}, \quad 0 < \gamma \leq 1,$$

em que $[]$ é notação para unidade de medida.

Assim, para manter a coerência com a dimensão dos parâmetros, introduzimos um novo parâmetro τ , em que $[\tau] = dias$, de maneira que:

$$\left[\frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma}{dt^\gamma} \right] = \frac{1}{dias} = \left(\frac{1}{dias} \right)^{1-\gamma} \times \left(\frac{1}{dias} \right)^\gamma = \frac{1}{dias}, \quad (4.1)$$

onde é possível notar que se $\gamma = 1$ retornamos ao modelo proposto em [1], sem perda de generalidade, o que reitera o fato de que a derivada clássica é um caso particular do operador fracionário.

Portanto, podemos ajustar dimensionalmente o operador fracionário acrescentando o parâmetro τ da seguinte maneira:

$$\frac{d}{dt} \rightarrow \frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma}{dt^\gamma}, \quad 0 < \gamma \leq 1, \quad (4.2)$$

em que o parâmetro τ caracteriza desta forma a estrutura fracionária do operador fracionário.

Desta forma, ao fazer o ajuste dimensional no modelo apresentado em (3.2) obtemos a seguinte generalização fracionária:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma T}{dt^\gamma} = T \left(a + \frac{cET}{1+\alpha_1 E + \beta_1 T^2} \right) (1 - T/K) - \frac{p_1 T N^2}{1+\alpha_2 T + \beta_2 N^2} - \frac{p_6 T^2 L}{1+\alpha_6 T^2 + \beta_6 L} \\ \frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma N}{dt^\gamma} = eC - fN - p_2 NT + \frac{p_3 NT}{1+\alpha_3 T + \beta_3 N} \\ \frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma L}{dt^\gamma} = \left(p_4 L_N + \frac{p_5 I}{\alpha_4 + I} L \right) (1 - L/K_L) \frac{T}{\alpha_5 + T} - dL \\ \frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma C}{dt^\gamma} = \alpha - \beta C. \end{array} \right. \quad (4.3)$$

4.1.1.1 Análise Dimensional

A fim de verificar se, de fato, o ajuste dimensional proposto na generalização fracionária possui consistência com a dimensionalidade, fizemos a análise dimensional tanto do modelo fracionário apresentado em (4.3), quanto do modelo de ordem inteira descrito em [1]. Para isso, tomamos como base as unidades de medida de cada um dos parâmetros das equações dos modelos, utilizando como referência os valores descritos na seguinte tabela:

Tabela 4.1: Parameter values, description and units.

Parameter	Value	Description	Unit
a	0.3	Intrinsic growth rate of the tumor	Day ⁻¹
c	1.93×10^{-6}	Interaction constant between MCF7 and estrogen	L Cell ⁻¹ Day ⁻¹ pmol ⁻¹
α_1	0.507	Interaction constant between MCF7 and estrogen	L pmol ⁻¹
β_1	7.08×10^{-8}	Interaction constant between MCF7 and estrogen	Cell ⁻¹
K	10^9	Carrying capacity of the tumor	Cell
p_1	8.7×10^{-4}	Cytolysis constant of NK cells	L ² Cell ⁻² Day ⁻¹
α_2	7×10^6	Cytolysis constant of NK cells	Cell ⁻¹
β_2	5.4×10^{-5}	Cytolysis constant of NK cells	L ² Cell ⁻²
β	6.3×10^{-3}	Death rate of WBCs	Day ⁻¹
α	3.6×10^7	Birth rate of WBCs	Cell L ⁻¹ Day ⁻¹
e	0.00486	Growth rate of NK cells	Day ⁻¹
f	0.0693	Death rate of NK cells	Day ⁻¹
p_2	3.42×10^{-6}	Mean inactivation rate of NK cells	Cell Day ⁻¹
p_3	1.87×10^{-8}	Interaction constant between MCF7 and NK cells	Cell ⁻¹ Day ⁻¹
α_3	1.6×10^{-5}	Interaction constant between MCF7 and NK cells	Cell ⁻¹
β_3	3.27	Interaction constant between MCF7 and NK cells	L Cell ⁻¹
p_6	2.04×10^{-3}	Cytolysis constant of CTLs	L Cell ⁻² Day ⁻¹
α_6	0.268	Cytolysis constant of CTLs	Cell ⁻²
β_6	4343	Cytolysis constant of CTLs	L Cell ⁻¹
L_N	2.3×10^8	Number of naive CTLs	Cell L ⁻¹
K_L	8×10^8	Carrying capacity of CTLs	Cell L ⁻¹
p_4	9×10^{-5}	Constant proliferation of CTLs	Day ⁻¹
I	2.3×10^{-11}	Concentration of IL-2	gL ⁻¹
α_4	2.3×10^{-11}	Activation of CTLs by the presence of IL-2	gL ⁻¹
p_5	4.14×10^{-3}	Average inactivation rate of CTLs	L Cell ⁻² Day ⁻¹
d	0.41	Death rate of CTLs	Day ⁻¹
α_5	1000	Activation of CTLs by the presence of the tumor	Cell

Fonte: Wei, 2019.

Assim, para as equações do modelo de ordem inteira, descrito em [1], obtivemos o seguinte:

i. Equação I do modelo de ordem inteira:

$$\frac{dT}{dt} = T \left(a + \frac{cET}{1 + \alpha_1 E + \beta_1 T^2} \right) (1 - T/K) - \frac{p_1 T N^2}{1 + \alpha_2 T + \beta_2 N^2} - \frac{p_6 T^2 L}{1 + \alpha_6 T^2 + \beta_6 L}.$$

$$\begin{aligned} \frac{cell}{day} = & cell \left(\frac{1}{day} + \frac{\frac{L}{cell.day.pmol} \frac{pmol}{L} cell}{1 + \frac{L}{pmol} \frac{pmol}{L} + \frac{1}{cell} cell^2} \right) \left(1 - \frac{cell}{cell} \right) - \frac{\frac{L^2}{cell^2.day} \cdot cell \cdot \frac{cell^2}{L^2}}{1 + \frac{1}{cell} cell + \frac{L^2}{cell^2} \frac{cell^2}{L^2}} - \\ & - \frac{\frac{L}{cell^2.day} cell^2 \frac{cell}{L}}{1 + \frac{1}{cell^2} cell^2 + \frac{L}{cell} \frac{cell}{L}}. \end{aligned}$$

Neste caso, para que a igualdade faça sentido, precisamos considerar:

$$\begin{aligned} \beta_1 &= cell^{-2}, \text{ pois} \\ cell \left(\frac{\frac{L}{cell.day.pmol} \frac{pmol}{L} cell}{1 + \frac{L}{pmol} \frac{pmol}{L} + \beta_1 cell^2} \right) &= \frac{cell}{day} \\ \frac{cell}{day} \frac{1}{\beta_1 cell^2} &= \frac{cell}{day} \\ \frac{1}{\beta_1} &= \frac{cell}{day} \cdot day \cdot cell \\ \beta_1 &= cell^{-2}. \end{aligned}$$

ii. Equação II do modelo de ordem inteira:

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= eC - fN - \frac{p_2 NT}{1 + \alpha_3 T + \beta_3 N} \cdot \\ \frac{cell}{day.L} &= \frac{1}{day} \frac{cell}{L} - \frac{1}{day} \frac{cell}{L} - \frac{cell}{day} \frac{cell}{L} cell + \frac{\frac{1}{cell.day} \frac{cell}{L} cell}{1 + \frac{1}{cell} cell + \frac{L}{cell} \frac{cell}{L}}. \end{aligned}$$

Neste caso, para que a igualdade faça sentido, precisamos considerar:

$$\begin{aligned} p_2 &= \frac{1}{day.cell}, \text{ pois} \\ p_2 \cdot \frac{cell}{L} \cdot cell &= \frac{cell}{day.L} \\ p_2 &= \frac{cell}{day.L} \cdot \frac{L}{cell.cell} \\ p_2 &= \frac{1}{day.cell}. \end{aligned}$$

iii. Equação III do modelo de ordem inteira:

$$\frac{dL}{dt} = \left(p_4 L_N + \frac{p_5 I}{\alpha_4 + I} L \right) (1 - L/K_L) \frac{T}{\alpha_5 + T} - dL.$$

$$\frac{\text{cell}}{\text{day} \cdot L} = \left(\frac{1}{\text{day}} \frac{\text{cell}}{L} + \frac{\text{cell}^2 \cdot \text{day}}{gL^{-1} + gL^{-1}} gL^{-1} \frac{\text{cell}}{L} \right) \left(1 - \frac{\frac{\text{cell}}{L}}{\frac{\text{cell}}{L}} \right) \frac{\text{cell}}{\text{cell} + \text{cell}} - \frac{1}{\text{day}} \frac{\text{cell}}{L}.$$

Neste caso, para que a igualdade faça sentido, precisamos considerar:

$$p_5 = \frac{2}{\text{day}}, \text{ pois}$$

$$\frac{p_5 g L^{-1}}{2 g L^{-1}} \frac{\text{cell}}{L} = \frac{\text{cell}}{\text{day} \cdot L}$$

$$p_5 \frac{\text{cell}}{L} = \frac{2 \text{cell}}{\text{day} \cdot L}$$

$$p_5 = \frac{2 \text{cell}}{\text{day} \cdot L} \cdot \frac{L}{\text{cell}}$$

$$p_5 = \frac{2}{\text{day}}.$$

iv. Equação IV do modelo de ordem inteira:

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C.$$

$$\frac{\text{cell}}{\text{day} \cdot L} = \frac{\text{cell}}{L \cdot \text{day}} - \frac{1}{\text{day}} \cdot \frac{\text{cell}}{L}.$$

Portanto, tomando como base estas observações, elaboramos uma nova tabela com os parâmetros atualizados, conforme apresentamos a seguir:

Tabela 4.2: Updated parameter values, description and units.

Parameter	Value	Description	Unit
a	0.3	Intrinsic growth rate of the tumor	Day ⁻¹
c	1.93×10^{-6}	Interaction constant between MCF7 and estrogen	L Cell ⁻¹ Day ⁻¹ pmol ⁻¹
α_1	0.507	Interaction constant between MCF7 and estrogen	L pmol ⁻¹
β_1	7.08×10^{-8}	Interaction constant between MCF7 and estrogen	Cell ⁻²
K	10^9	Carrying capacity of the tumor	Cell
p_1	8.7×10^{-4}	Cytolysis constant of NK cells	L ² Cell ⁻² Day ⁻¹
α_2	7×10^6	Cytolysis constant of NK cells	Cell ⁻¹
β_2	5.4×10^{-5}	Cytolysis constant of NK cells	L ² Cell ⁻²
β	6.3×10^{-3}	Death rate of WBCs	Day ⁻¹
α	3.6×10^7	Birth rate of WBCs	Cell L ⁻¹ Day ⁻¹
e	0.00486	Growth rate of NK cells	Day ⁻¹
f	0.0693	Death rate of NK cells	Day ⁻¹
p_2	3.42×10^{-6}	Mean inactivation rate of NK cells	Cell ⁻¹ Day ⁻¹
p_3	1.87×10^{-8}	Interaction constant between MCF7 and NK cells	Cell ⁻¹ Day ⁻¹
α_3	1.6×10^{-5}	Interaction constant between MCF7 and NK cells	Cell ⁻¹
β_3	3.27	Interaction constant between MCF7 and NK cells	L Cell ⁻¹
p_6	2.04×10^{-3}	Cytolysis constant of CTLs	L Cell ⁻² Day ⁻¹
α_6	0.268	Cytolysis constant of CTLs	Cell ⁻²
β_6	4343	Cytolysis constant of CTLs	L Cell ⁻¹
L_N	2.3×10^8	Number of naive CTLs	Cell L ⁻¹
K_L	8×10^8	Carrying capacity of CTLs	Cell L ⁻¹
p_4	9×10^{-5}	Constant proliferation of CTLs	Day ⁻¹
I	2.3×10^{-11}	Concentration of IL-2	gL ⁻¹
α_4	2.3×10^{-11}	Activation of CTLs by the presence of IL-2	gL ⁻¹
p_5	4.14×10^{-3}	Average inactivation rate of CTLs	2 Day ⁻¹
d	0.41	Death rate of CTLs	Day ⁻¹
α_5	1000	Activation of CTLs by the presence of the tumor	Cell

Fonte: Próprio autor.

Desta forma, levando em consideração as ressalvas feitas, a análise dimensional é satisfeita para o modelo de ordem inteira, tendo em vista que obtivemos, tanto do lado esquerdo quanto do lado direito, dimensão $\left(\frac{\text{cell}}{\text{day}}\right)$ para a primeira equação e $\left(\frac{\text{cell}}{\text{day} \cdot L}\right)$ para as outras três equações, conforme era esperado.

De maneira análoga, para as equações do modelo de ordem fracionária, descrito em (4.3), em que $\tau = \text{dias}$, obtivemos o seguinte:

i. Equação I do modelo de ordem fracionária:

$$\frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma T}{dt^\gamma} = T \left(a + \frac{cET}{1 + \alpha_1 E + \beta_1 T^2} \right) (1 - T/K) - \frac{p_1 T N^2}{1 + \alpha_2 T + \beta_2 N^2} - \frac{p_6 T^2 L}{1 + \alpha_6 T^2 + \beta_6 L}.$$

$$\frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma T}{dt^\gamma} = \frac{\text{cell}}{\text{day}}$$

$$\frac{1}{\text{day}^{(1-\gamma)}} \frac{\text{cell}}{\text{day}^\gamma} = \frac{\text{cell}}{\text{day}}$$

$$\frac{1}{\text{day}^1 \cdot \text{day}^{-\gamma}} \frac{\text{cell}}{\text{day}^\gamma} = \frac{\text{cell}}{\text{day}}$$

$$\frac{\text{cell}}{\text{day}^1 \cdot \text{day}^{-\gamma} \cdot \text{day}^\gamma} = \frac{\text{cell}}{\text{day}}$$

$$\frac{cell}{day} = \frac{cell}{day}.$$

ii. Equação II do modelo de ordem fracionária:

$$\frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma N}{dt^\gamma} = eC - fN - p_2NT + \frac{p_3NT}{1 + \alpha_3T + \beta_3N}.$$

$$\frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma N}{dt^\gamma} = \frac{cell}{day.L}$$

$$\frac{1}{day^{(1-\gamma)}} \frac{cell}{L \cdot day^\gamma} = \frac{cell}{day.L}$$

$$\frac{1}{day^1 \cdot day^{-\gamma}} \frac{cell}{L \cdot day^\gamma} = \frac{cell}{day.L}$$

$$\frac{cell}{day^1 \cdot day^{-\gamma} \cdot day^\gamma \cdot L} = \frac{cell}{day.L}$$

$$\frac{cell}{day.L} = \frac{cell}{day.L}.$$

iii. Equação III do modelo de ordem fracionária:

$$\frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma L}{dt^\gamma} = \left(p_4L_N + \frac{p_5I}{\alpha_4 + I}L \right) (1 - L/K_L) \frac{T}{\alpha_5 + T} - dL.$$

$$\frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma L}{dt^\gamma} = \frac{cell}{day.L}$$

$$\frac{1}{day^{(1-\gamma)}} \frac{cell}{L \cdot day^\gamma} = \frac{cell}{day.L}$$

$$\frac{1}{day^1 \cdot day^{-\gamma}} \frac{cell}{L \cdot day^\gamma} = \frac{cell}{day.L}$$

$$\frac{cell}{day^1 \cdot day^{-\gamma} \cdot day^\gamma \cdot L} = \frac{cell}{day.L}$$

$$\frac{cell}{day.L} = \frac{cell}{day.L}.$$

iv. Equação IV do modelo de ordem fracionária:

$$\begin{aligned}\frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma C}{dt^\gamma} &= \alpha - \beta C. \\ \frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma C}{dt^\gamma} &= \frac{cell}{day.L} \\ \frac{1}{day^{(1-\gamma)}} \frac{cell}{L \cdot day^\gamma} &= \frac{cell}{day.L} \\ \frac{1}{day^1 \cdot day^{-\gamma}} \frac{cell}{L \cdot day^\gamma} &= \frac{cell}{day.L} \\ \frac{cell}{day^1 \cdot day^{-\gamma} \cdot day^\gamma \cdot L} &= \frac{cell}{day.L} \\ \frac{cell}{day.L} &= \frac{cell}{day.L}.\end{aligned}$$

Desta forma, a análise dimensional também é satisfeita para o modelo de ordem fracionária, de modo que obtivemos dimensão $\left(\frac{cell}{day}\right)$ para a primeira equação e $\left(\frac{cell}{day.L}\right)$ para as outras três equações, assim como no caso inteiro, o que afirma a consistência com a dimensionalidade.

Portanto, de fato, o ajuste dimensional feito é adequado para o modelo em questão e, passando o fator $\tau^{1-\gamma}$ para o lado direito das equações do sistema (4.3), sem perda de generalidade, temos a seguinte generalização fracionária:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{d^\gamma T}{dt^\gamma} &= \tau^{1-\gamma} \left[T \left(a + \frac{cET}{1+\alpha_1 E + \beta_1 T^2} \right) (1 - T/K) - \frac{p_1 T N^2}{1+\alpha_2 T + \beta_2 N^2} - \frac{p_6 T^2 L}{1+\alpha_6 T^2 + \beta_6 L} \right] \\ \frac{d^\gamma N}{dt^\gamma} &= \tau^{1-\gamma} \left[eC - fN - p_2 NT + \frac{p_3 NT}{1+\alpha_3 T + \beta_3 N} \right] \\ \frac{d^\gamma L}{dt^\gamma} &= \tau^{1-\gamma} \left[\left(p_4 L_N + \frac{p_5 I}{\alpha_4 + I} L \right) (1 - L/K_L) \frac{T}{\alpha_5 + T} - dL \right] \\ \frac{d^\gamma C}{dt^\gamma} &= \tau^{1-\gamma} [\alpha - \beta C]. \end{aligned} \right. \quad (4.4)$$

Ainda, quando analisamos o sistema de EDFs acima, a primeira equação apresenta ambos os lados com dimensão $\left(\frac{cell}{day}\right)^\gamma$ e as demais equações apresentam, tanto do lado esquerdo quanto do lado direito, dimensão $\left(\frac{cell}{day.L}\right)^\gamma$.

4.1.2 Análise de Estabilidade

A estabilidade é um aspecto essencial da análise de um sistema de controle e, ao contrário de um sistema linear ordinário, em que a estabilidade está localizada no semiplano esquerdo do plano complexo, a região de estabilidade de um sistema linear fracionário também pode incluir o lado direito do plano complexo [57].

Em Wei (2019) [1], são apresentados três pontos de equilíbrio: o estado livre de tumor, tumor microscópico e tumor grande, em que todos são estáveis. Em [1, 58] também é feita uma análise de bifurcação para o modelo, a fim de estudar as mudanças na dinâmica quando os valores dos parâmetros variam, tendo em vista que identificar os parâmetros para os quais as mudanças no valor levam à mudanças na dinâmica do modelo pode oferecer informações úteis sobre a estratégia de tratamento.

A princípio, para o estudo da generalização fracionária proposta, foi feita a análise de estabilidade do ponto de equilíbrio livre de tumor. Desta forma, para encontrar o ponto de equilíbrio livre de tumor, E_0 , igualamos cada taxa de variação a zero no modelo (4.4), de modo que obtemos:

$$E_0 = (T, N, L, C) = \left(0, \frac{e\alpha}{f\beta}, 0, \frac{\alpha}{\beta}\right).$$

Considerando $C_p = \alpha/\beta$, então $N_p = eC_p/f$ e, portanto, a matriz Jacobiana de E_0 é dada por:

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} a - \frac{p_1 N_p^2}{1 + \beta_2 N_p^2} & 0 & 0 & 0 \\ -p_2 N_p + \frac{p_3 N_p}{1 + \beta_3 N_p} & -f & 0 & e \\ p_4/\alpha_5 & 0 & -d & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\beta \end{bmatrix}. \quad (4.5)$$

Associando ao ponto de equilíbrio livre de tumor E_0 , temos o seguinte polinômio característico:

$$\frac{(-d - \lambda) \left(-N_p^2 p_1 + \alpha (N_p^2 \beta_2 + 1) - \lambda (N_p^2 \beta_2 + 1) \right) (-f - \lambda) (-\beta - \lambda)}{N_p^2 \beta_2 + 1} = 0. \quad (4.6)$$

A partir do polinômio característico (4.6), obtemos os autovalores: $\lambda_1 = -\beta$, $\lambda_2 = -d$, $\lambda_3 = -f$ e $\lambda_4 = a - \frac{p_1 N_p^2}{1 + \beta_2 N_p^2}$.

Assim, para analisar a estabilidade no modelo, utilizamos o teorema a seguir, que considera um sistema de ordem fracionária com as respectivas condições iniciais, com $\gamma \in [0, 1)$, ou seja, com a ordem da derivada no intervalo $[0, 1)$:

Teorema 4.1.1. *Considere o seguinte problema de valor inicial de ordem fracionária, com $\gamma \in [0, 1)$ [59, 60]:*

$$\begin{cases} {}_C D^\gamma x(t) = f(x, y) \\ {}_C D^\gamma y(t) = g(x, y) \\ {}_C D^\gamma z(t) = h(x, y) \\ x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0, \quad z(0) = z_0 \quad \gamma \in [0, 1). \end{cases}$$

Um ponto de equilíbrio deste sistema, definido por $f(x_{eq}, y_{eq}) = 0$, $g(x_{eq}, y_{eq}) = 0$ e $h(x_{eq}, y_{eq}) = 0$, é localmente assintoticamente estável se, todos os autovalores λ da matriz Jacobiana avaliada no ponto de equilíbrio, satisfazem $|\arg(\lambda)| > \frac{\gamma\pi}{2}$.

Tomando como base o Teorema 4.1.1, mostramos que o argumento dos quatro autovalores encontrados é maior que $\frac{\gamma\pi}{2}$, isto é, que $|\arg(\lambda)| > \frac{\gamma\pi}{2}$, da seguinte maneira:

a) Como $\lambda_1 = -\beta$, $\lambda_2 = -d$ e $\lambda_3 = -f$ possuem a mesma estrutura, então tomamos $z = \lambda_i$, $1 \leq i \leq 3$, de modo que:

- i. Consideramos um $\sigma > 0$ tal que $z = \lambda_i = -\sigma$, isto é, $-\sigma$ representa os autovalores λ_i .
- ii. Utilizando a forma trigonométrica de um número complexo, isto é, $z = r(\cos \theta + i \sen \theta)$, é possível notar que $Im(z) = 0$, de modo que temos o seguinte:

$$z = r \cos \theta \Rightarrow r \cos \theta = -\sigma,$$

como $r = |z|$, então $r = \sigma$, ou seja,

$$\sigma \cos \theta = -\sigma \Rightarrow \cos \theta = \frac{-\sigma}{\sigma} \Rightarrow \cos \theta = -1 \Rightarrow \theta = \pi.$$

Portanto,

$$|\arg(\lambda_i)| = \pi > \frac{\gamma\pi}{2}, \quad 1 \leq i \leq 3.$$

Ou seja, o argumento de $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = \pi > \frac{\gamma\pi}{2}$, como queríamos demonstrar.

b) Para $z = \lambda_4$:

i. Consideramos $\delta \in \mathbb{R}$ tal que $z = a - \frac{p_1 N_p^2}{1 + \beta_2 N_p^2} = \delta$.

ii. Precisávamos verificar se $\delta < 0$, isto é,

$$a - \frac{p_1 N_p^2}{1 + \beta_2 N_p^2} < 0 \Rightarrow a < \frac{p_1 N_p^2}{1 + \beta_2 N_p^2}.$$

iii. Neste caso, fizemos a verificação de forma qualitativa, levando em consideração os valores dos parâmetros da Tabela 4.1, de modo que:

$$\delta = a - \frac{p_1 N_p^2}{1 + \beta_2 N_p^2} = 0.3 - \frac{8.7 \times 10^{-4} \left(\frac{0.00486 \times 3.6 \times 10^7}{6.3 \times 10^{-3} \times 0.693} \right)^2}{1 + 5.4 \times 10^{-5} \left(\frac{0.00486 \times 3.6 \times 10^7}{6.3 \times 10^{-3} \times 0.693} \right)^2}$$

$$\Rightarrow \delta = 0.3 - 18518.3049794 = -18518.0049794$$

em que $z = -\delta$ se $a < \frac{p_1 N_p^2}{1 + \beta_2 N_p^2}$.

iv. Fazendo considerações análogas ao caso anterior, temos:

$$z = r \cos \theta \Rightarrow r \cos \theta = -\sigma \Rightarrow \cos \theta = -1 \Rightarrow \theta = \pi.$$

De modo que $|\arg(\lambda_4)| = \pi > \frac{\gamma\pi}{2}$.

Portanto, se $a < \left[(p_1 N_p^2) / (1 + \beta_2 N_p^2) \right]$, então E_0 é assintoticamente estável de acordo com o Teorema 4.1.1. Caso contrário, λ_4 se torna um número real e positivo, de modo que $|\arg(\lambda_4)| = 0$.

4.1.3 Simulações Numéricas

Conforme mencionado no Capítulo 2, ao utilizar equações diferenciais fracionárias, é necessário encontrar técnicas de solução para as mesmas e, no caso de modelos não lineares, como é o caso do modelo proposto em (4.4), geralmente são utilizados métodos numéricos.

Tendo em vista esta necessidade, utilizamos para as simulações numéricas uma generalização fracionária do método clássico de Adams-Bashforth-Moulton e uma rotina disponível no Matlab, a *fde12*, que é um método predictor-corrector. O tamanho do passo utilizado foi $h = 0,0001$, tomamos o parâmetro τ do ajuste dimensional como $\tau = 1$, ordens de derivada iguais a 0,97; 0,98 e 0,99 e os valores dos parâmetros foram retirados da Tabela 4.1.

Antes de apresentar os gráficos obtidos nos diferentes casos estudados, é essencial ressaltar a importância do parâmetro $E(t)$ do modelo, que representa o nível de estrogênio, uma vez que a linhagem celular MCF-7 possui receptores de estrogênio, isto é, é altamente responsiva a ele. Em [1], $E(t)$ é uma função periódica e é representada por meio do gráfico a seguir, uma vez que há uma alteração nos níveis de estrogênio durante o ciclo menstrual, sendo que no período de ovulação há um pico no nível deste hormônio.

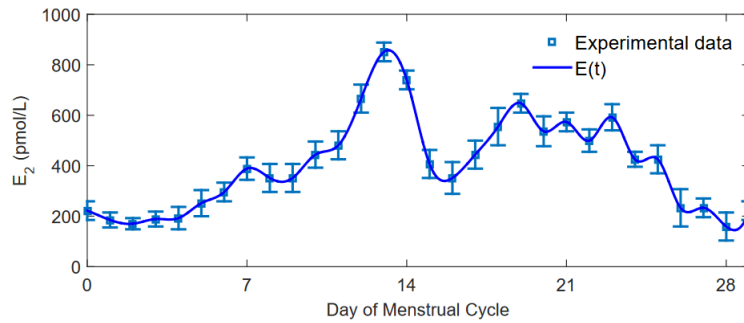


Figura 4.1: Níveis de Estrogênio.

Fonte: Wei, 2019.

Assim, para realizarmos nossas simulações, tendo em vista que não tínhamos um valor para o estrogênio, extraímos os dados da Figura 4.1 por meio da ferramenta *WebPlotDigitizer*, de modo que, para cada ponto do gráfico, obtivemos um valor numérico para o estrogênio, de maneira que foi possível gerar uma tabela com os valores

encontrados. A partir destes dados, encontramos uma curva que melhor se ajustasse aos valores para, então, utilizar esta curva como parâmetro no nosso modelo. Para encontrar esta curva, utilizamos uma ferramenta do Matlab, o *cfcool*, de modo que a função que melhor se ajustou aos dados foi a seguinte:

$$\begin{aligned} E(t) = & 401,8 - 203,3 \cos(0,2094t) - 52,27 \operatorname{sen}(0,2094t) - \\ & 34,59 \cos(2t * 0,2094) + 14,62 \cos(3t * 0,2094) + 72,3 \operatorname{sen}(3t * 0,2094) - \\ & 54,33 \operatorname{sen}(4t * 0,2094) + 55,08 \cos(5t * 0,2094) + 51,87 \operatorname{sen}(5t * 0,2094) - \\ & 25,8 \cos(6t * 0,2094) - 39,86 \operatorname{sen}(6t * 0,2094) + 13,82 \cos(7t * 0,2094) + \\ & 19,17 \operatorname{sen}(7t * 0,2094) - 8,492 \cos(8t * 0,2094) - 15,36 \operatorname{sen}(8t * 0,2094). \end{aligned}$$

Portanto, para o parâmetro $E(t)$, ao invés de um valor, utilizamos a função acima, de modo que, para cada instante de tempo t , o estrogênio assume um valor diferente, uma vez que o hormônio muda no organismo feminino ao longo do tempo.

Também é importante ressaltar que em [1] são apresentados diversos cenários para as simulações, como: sistema imune saudável, linfopenia de células natural killer, que é a condição de ter um nível anormalmente baixo de linfócitos na corrente sanguínea, efeito da citotoxicidade de linfócitos T citotóxicos e sistema imunológico enfraquecido, com diferentes condições iniciais. Assim, realizamos as simulações numéricas de alguns cenários com condições iniciais específicas, que dividimos em casos, conforme segue.

4.1.3.1 Sistema imune saudável

O sistema imunológico é capaz de eliminar tumores em estágios iniciais e a maioria das células tumorais que entram na circulação são destruídas nas primeiras 24 horas. Porém, apesar do efeito antitumoral das células NK e CTLs, ainda existem células neoplásticas que escapam da vigilância imunológica [1].

i. Caso (i) do sistema imunológico saudável:

Neste caso é considerada uma população tumoral de 10^6 células MCF-7, ou seja, um tumor que seria clinicamente indetectável. A hipótese é que o tumor escapou da vigilância imunológica, cresceu até atingir o tamanho de 10^6 e, a partir deste valor, as células natural killer detectam o tumor e há uma resposta do sistema imune. Inicialmente, não há a presença dos linfócitos T citotóxicos, que fazem parte do sistema imune adaptativo, isto é, em $t = 0$ os CTLs não estão presentes ($t = 0$, $L(0) = 0$). As condições iniciais são: $(T_0, N_0, L_0, C_0) = (10^6, 4 \times 10^8, 0, 4 \times 10^9)$.

Assim, a partir destas condições iniciais, obtivemos o seguinte comportamento para cada uma das populações do sistema:

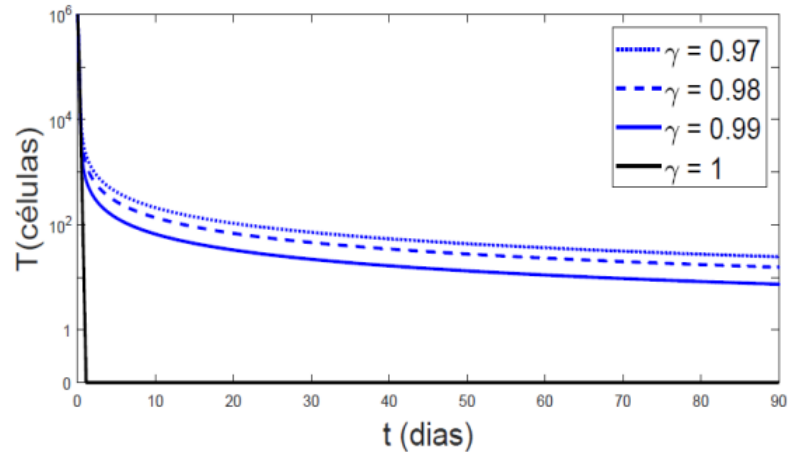


Figura 4.2: População tumoral - Sistema imune saudável - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

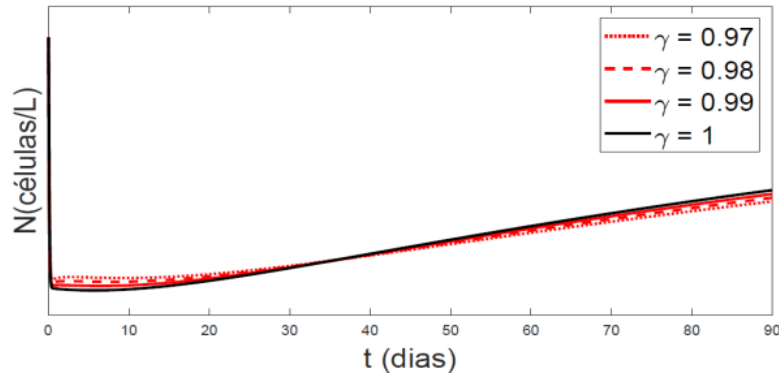


Figura 4.3: Células natural killer - Sistema imune saudável - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

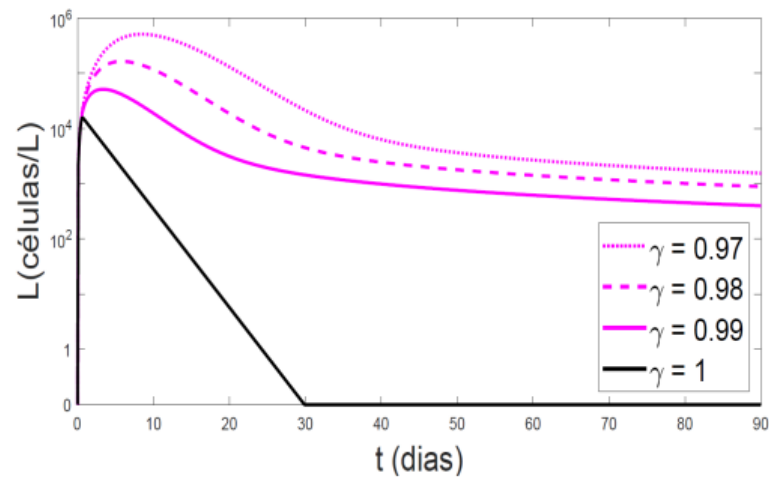


Figura 4.4: Linfócitos T citotóxicos - Sistema imune saudável - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

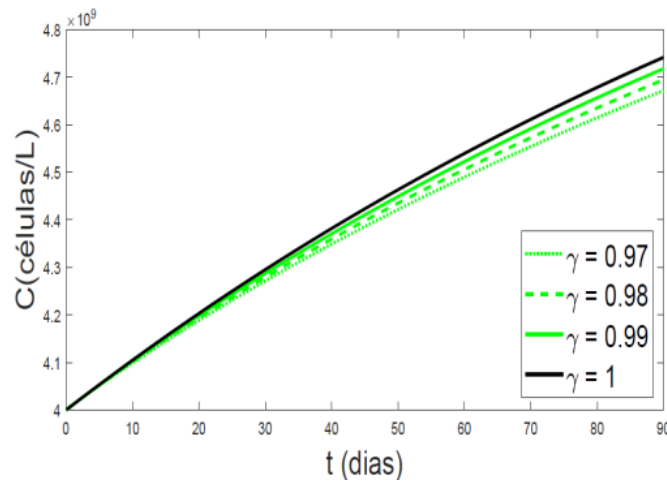


Figura 4.5: Leucócitos - Sistema imune saudável - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

Para este caso, a principal questão observada é o fato da população tumoral e, conseqüentemente, a população de linfócitos T citotóxicos não irem para zero no intervalo estabelecido com ordens de derivadas menores do que 1. Assim, neste cenário, o tumor é eliminado completamente pelas células natural killer no caso da derivada de ordem inteira, mas não é eliminado para ordens de derivada arbitrárias, ficando com uma população de aproximadamente 10^2 células.

Além disso, também é possível observar a velocidade com que as células se encaminham para o equilíbrio conforme a ordem da derivada é alterada. No caso dos leucócitos, por exemplo, para $\gamma = 0,97$, as células se encaminham de forma mais lenta do que para $\gamma = 1$. Em relação às células natural killer, o comportamento é parecido para todos os valores de γ : inicialmente as células decrescem, uma vez que estão combatendo as células tumorais, e depois passam a crescer novamente.

ii. *Caso (ii) do sistema imunológico saudável:*

Neste caso, ao invés de uma população tumoral de 10^6 células, estamos considerando uma população de 2×10^6 células, partindo da hipótese que o sistema imunológico não foi ativado contra o tumor, por isso ele cresceu até este valor, que corresponde a um tamanho inferior a $3mm$ de diâmetro.

As condições iniciais são: $(T_0, N_0, L_0, C_0) = (2 \times 10^6, 4 \times 10^8, 0, 4 \times 10^9)$.

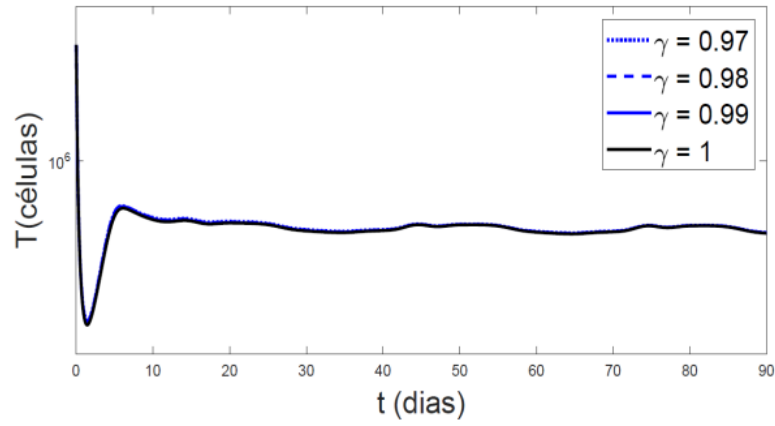


Figura 4.6: População tumoral - Sistema imune saudável - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

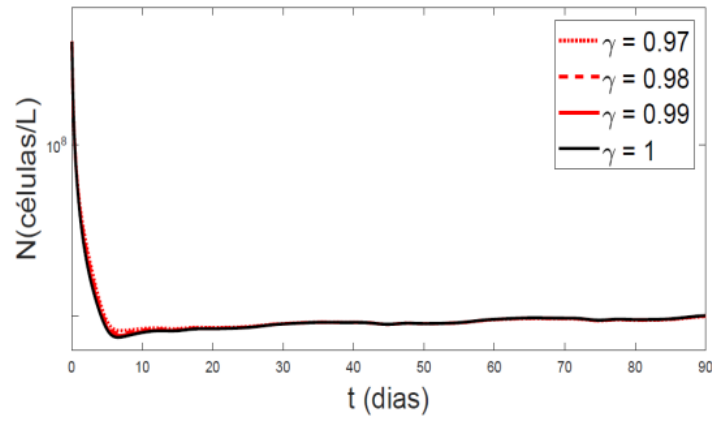


Figura 4.7: Células natural killer - Sistema imune saudável - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

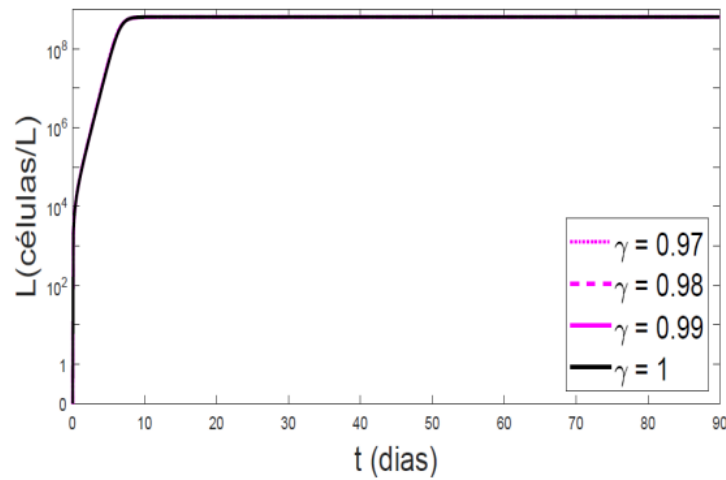


Figura 4.8: Linfócitos T citotóxicos - Sistema imune saudável - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

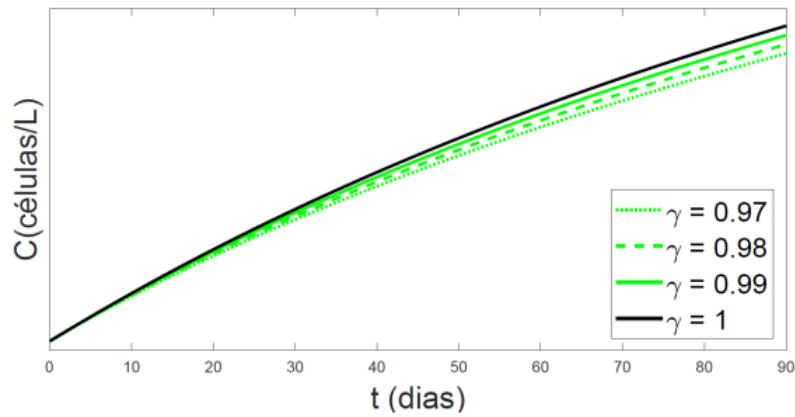


Figura 4.9: Leucócitos - Sistema imune saudável - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

Como podemos observar, para o caso (ii) do sistema imune saudável, a mudança na ordem da derivada não altera significativamente os resultados obtidos, de modo que, para os valores escolhidos para γ , o comportamento das curvas são muito parecidos para todas as populações celulares.

Além disso, também é importante ressaltar que, neste caso, o tumor é controlado pelo organismo, mas não é totalmente eliminado, conforme podemos verificar na Figura 4.6, ou seja, um sistema imunológico saudável é capaz de controlar, mas não é capaz de eliminar um tumor de 2×10^6 células.

Evidências sugerem que muitos tumores microscópicos nunca progridem para se tornarem invasivos, um fenômeno denominado câncer sem doença. Nesta fase, um equilíbrio entre a resposta imune e o crescimento do tumor pode resultar na persistência a longo prazo da dormência tumoral [1].

iii. Caso (iii) do sistema imunológico saudável:

Para este caso, é considerada uma população tumoral de 4×10^6 células, que corresponde a um tumor de 3,2 mm de diâmetro. Assim, as condições iniciais são: $(T_0, N_0, L_0, C_0) = (4 \times 10^6, 4 \times 10^8, 0, 4 \times 10^9)$, de modo que, por meio das simulações, observamos que a mudança na ordem da derivada para valores arbitrários não apresenta mudanças nos fenômenos observados no modelo de ordem inteira, conforme segue.

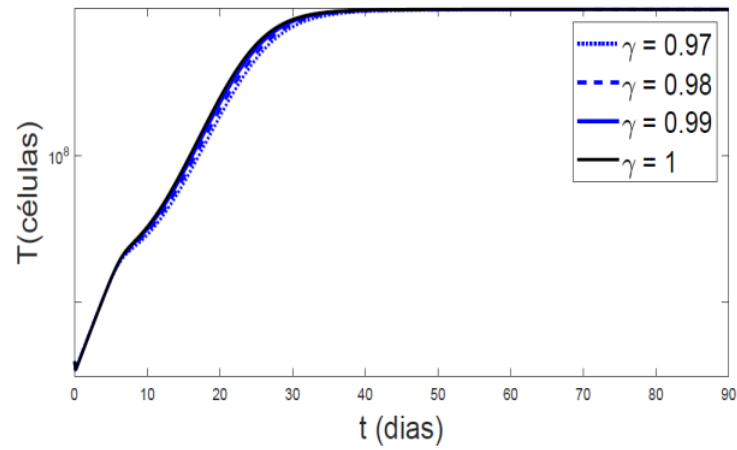


Figura 4.10: População tumoral - Sistema imune saudável - Caso (iii).

Fonte: Próprio autor.

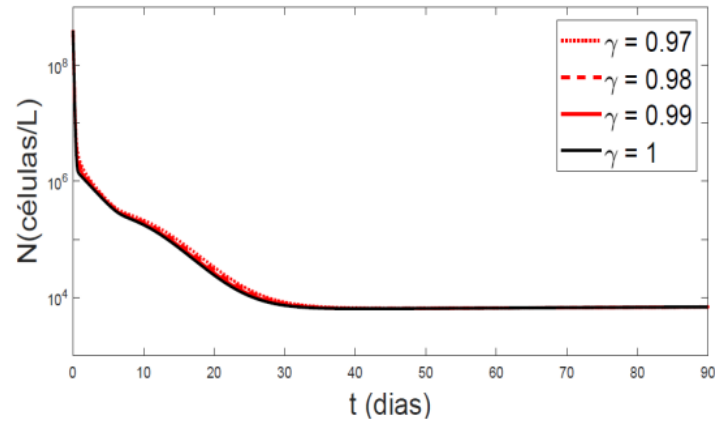


Figura 4.11: Células natural killer - Sistema imune saudável - Caso (iii).

Fonte: Próprio autor.

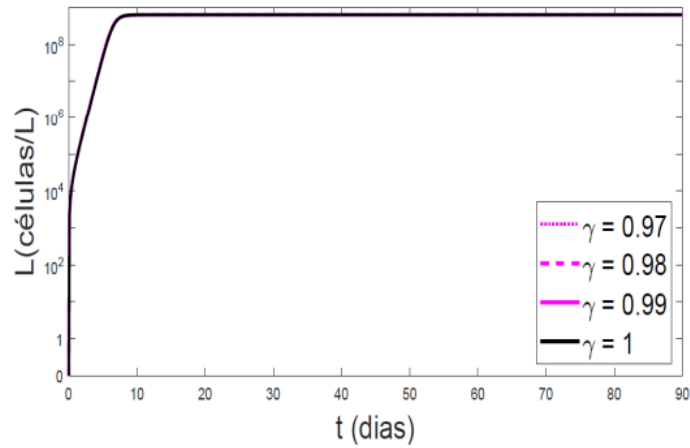


Figura 4.12: Linfócitos T citotóxicos - Sistema imune saudável - Caso (iii).

Fonte: Próprio autor.

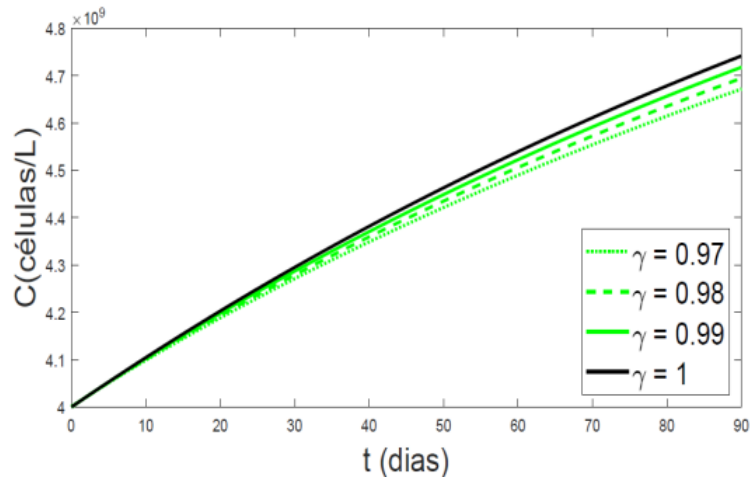


Figura 4.13: Leucócitos - Sistema imune saudável - Caso (iii).

Fonte: Próprio autor.

Neste caso, o sistema imunológico saudável não é capaz de controlar o tumor, de modo que o mesmo cresce até a sua capacidade de carga e a população de células natural killer permanece em um nível populacional baixo.

iv. *Caso (iv) do sistema imunológico saudável:*

Diferentemente dos casos anteriores, neste caso é considerada a presença de linfócitos T citotóxicos no organismo. Assim, verificamos o comportamento das células levando em consideração um tumor de 2×10^6 células, com as seguintes condições iniciais: $(T_0, N_0, L_0, C_0) = (2 \times 10^6, 4 \times 10^8, 4 \times 10^7, 4 \times 10^9)$.

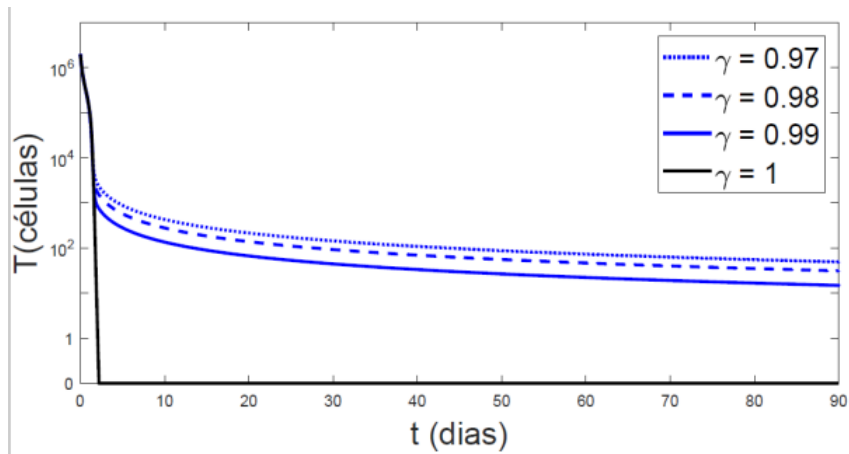


Figura 4.14: População tumoral - Sistema imune saudável - Caso (iv).

Fonte: Próprio autor.

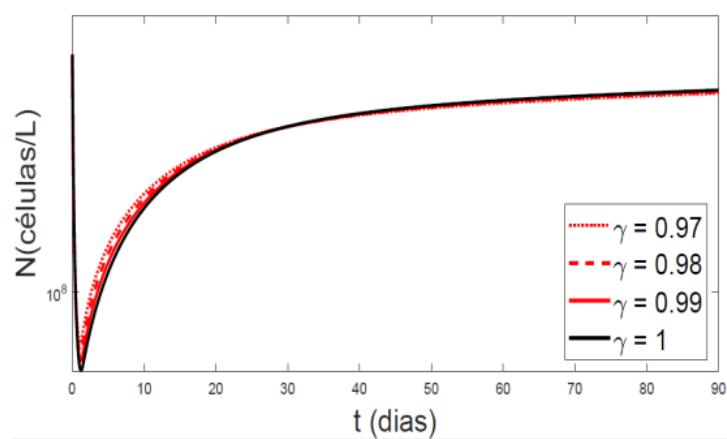


Figura 4.15: Células natural killer - Sistema imune saudável - Caso (iv).

Fonte: Próprio autor.

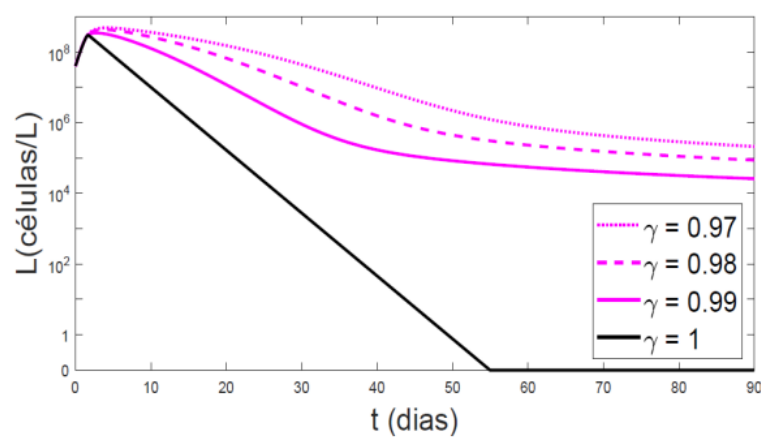


Figura 4.16: Linfócitos T citotóxicos - Sistema imune saudável - Caso (iv).

Fonte: Próprio autor.

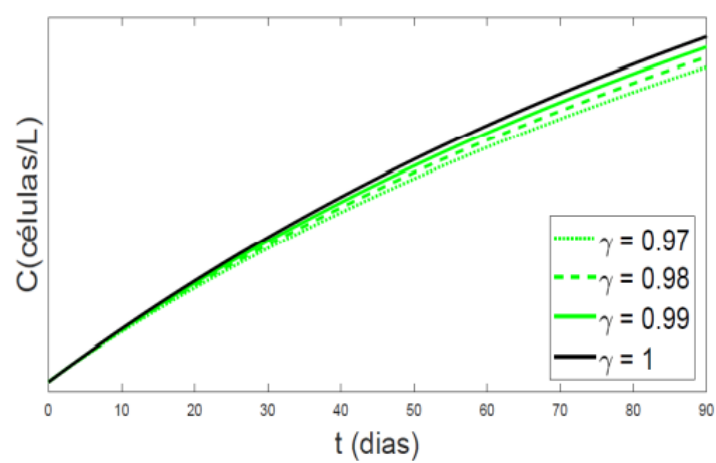


Figura 4.17: Leucócitos - Sistema imune saudável - Caso (iv).

Fonte: Próprio autor.

De maneira semelhante ao que ocorre no caso (i), neste caso também é possível notar que, para ordens de derivada menores do que 1 não ocorre a eliminação tumoral, em contrapartida ao que ocorre com $\gamma = 1$, que o tumor é totalmente eliminado, conforme podemos verificar na Figura 4.14.

O comportamento das curvas relacionadas às células NK e aos leucócitos não apresentam diferenças significativas ao modificar os valores de γ , conforme Figuras 4.15 e 4.17. Ainda, para estas simulações, o organismo apresenta CTLs no tempo inicial, de modo que, para $\gamma = 1$, estas células se encaminham para zero ao final do período de 90 dias, mas, para $\gamma = 0,97$, $\gamma = 0,98$ e $\gamma = 0,99$ isso não ocorre, como mostra a Figura 4.16.

4.1.3.2 Linfopenia de células NK

Conforme mencionado anteriormente, a linfopenia é a condição de ter um nível anormalmente baixo de linfócitos na corrente sanguínea. Um indivíduo com linfopenia de células NK grave ou leve tem uma contagem de células natural killer $< 5 \times 10^7$ células/L ou $5 - 9 \times 10^7$ células/L, respectivamente [1].

i. Caso (i) de linfopenia de células NK:

Neste caso, vamos considerar um indivíduo com linfopenia leve de células NK, de modo que $N(0) = 8 \times 10^7$ para um tumor de 2×10^5 células, sem a presença inicial de linfócitos T citotóxicos e com 4×10^9 células de leucócitos, ou seja, $(T_0, N_0, L_0, C_0) = (2 \times 10^5, 8 \times 10^7, 0, 4 \times 10^9)$.

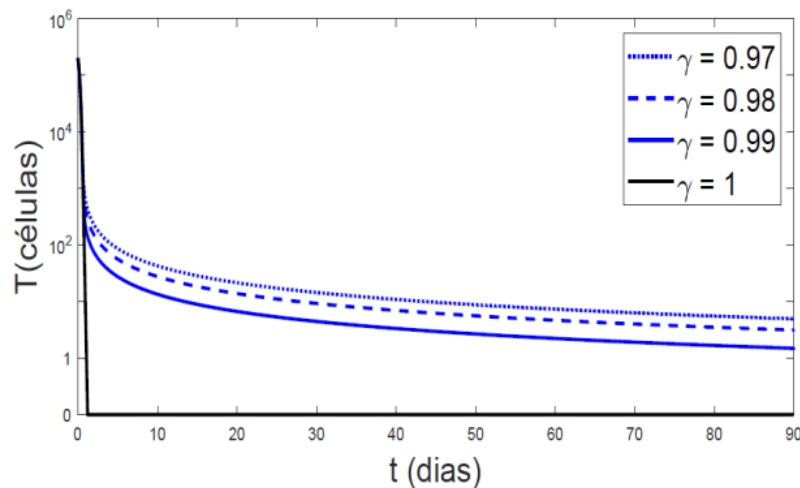


Figura 4.18: População tumoral - Linfopenia de células NK - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

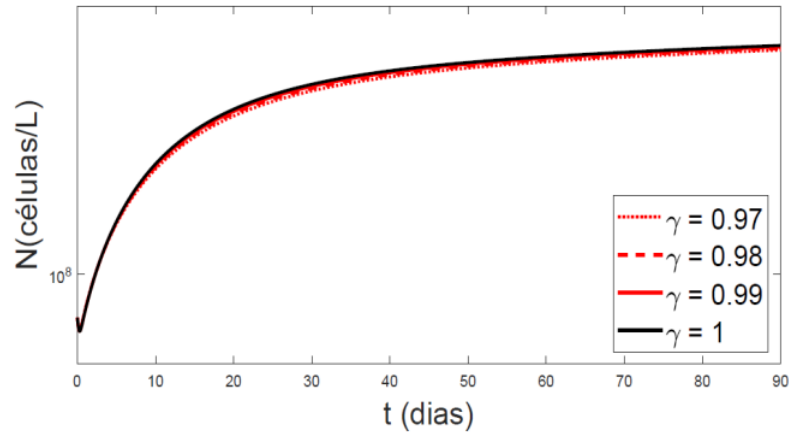


Figura 4.19: Células natural killer - Linfopenia de células NK - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

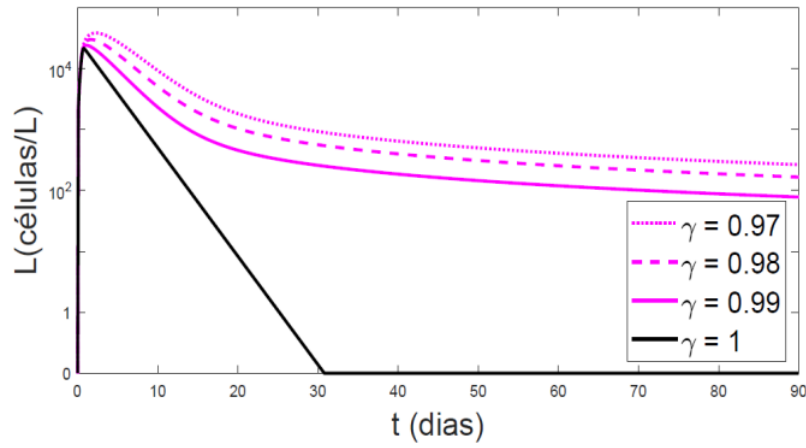


Figura 4.20: Linfócitos T citotóxicos - Linfopenia de células NK - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

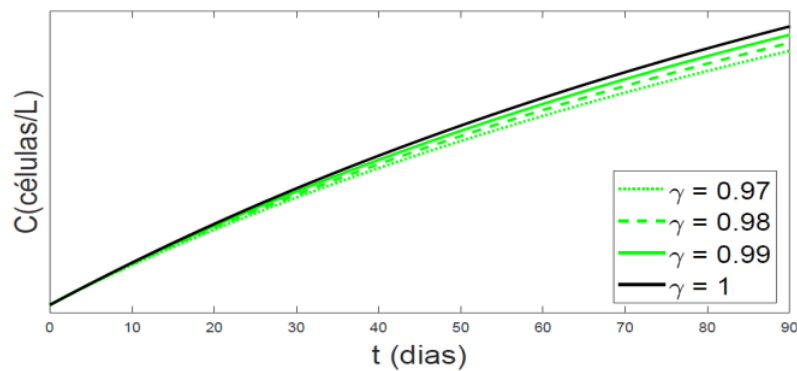


Figura 4.21: Leucócitos - Linfopenia de células NK - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

Neste caso, podemos observar que, para menores ordens de derivada, temos uma desaceleração da eliminação tumoral. Assim, para a ordem inteira $\gamma = 1$, o tumor é

eliminado antes do décimo dia, mas para as demais ordens de derivada, $\gamma = 0,97$, $\gamma = 0,98$ e $\gamma = 0,99$, o tumor não é eliminado no período analisado de 90 dias.

Além disso, na Figura 4.20, nota-se que a população de linfócitos T citotóxicos apresenta comportamento diferente para o caso de ordem inteira e para os casos de ordem fracionária: para ordem 1, a curva se encaminha para zero, enquanto para as demais ordens isso não ocorre. Em relação às NK e aos leucócitos, a mudança na ordem da derivada não demonstra alterações significativas no comportamento das populações.

ii. *Caso (ii) de linfopenia de células NK:*

Neste caso vamos considerar um indivíduo ainda com linfopenia leve, mas com um tumor maior, com 10^6 células, de modo que temos as seguintes condições iniciais: $(T_0, N_0, L_0, C_0) = (10^6, 8 \times 10^7, 0, 4 \times 10^9)$.

A partir das simulações, foi possível observar que tanto o modelo de ordem inteira quanto o modelo de ordem fracionária apresenta o mesmo resultado: o organismo com linfopenia leve é capaz de controlar, mas não de eliminar completamente o tumor de 10^6 células, diferentemente de um sistema imune saudável, conforme vimos anteriormente.

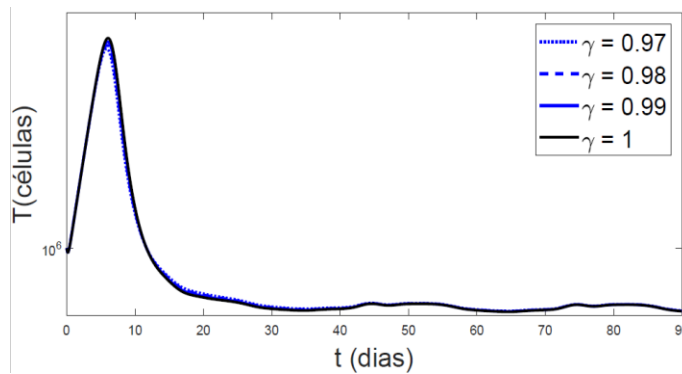


Figura 4.22: População tumoral - Linfopenia de células NK - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

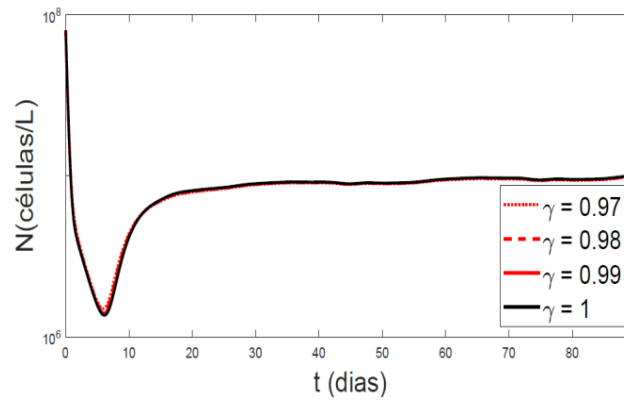


Figura 4.23: Células natural killer - Linfopenia de células NK - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

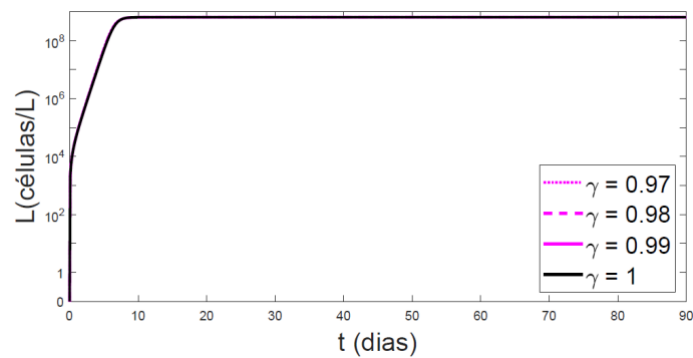


Figura 4.24: Linfócitos T citotóxicos - Linfopenia de células NK - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

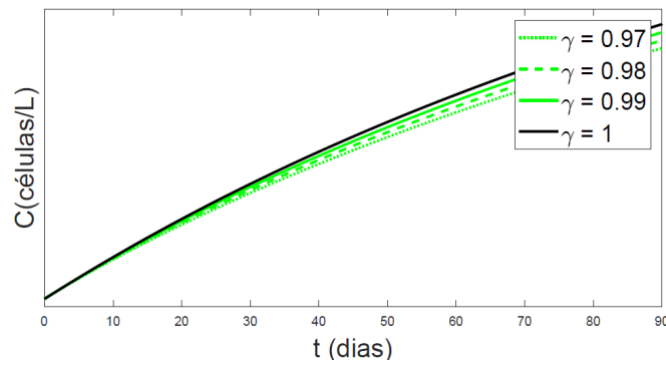


Figura 4.25: Leucócitos - Linfopenia de células NK - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

iii. *Caso (iii) de linfopenia de células NK:*

Neste último caso, estamos considerando um indivíduo que sofre de linfopenia grave de células NK, em que $N(0) = 2 \times 10^7$. Para isso, tomamos as seguintes condições iniciais: $(T_0, N_0, L_0, C_0) = (2 \times 10^5, 2 \times 10^7, 0, 4 \times 10^9)$ e obtivemos os seguintes resultados:

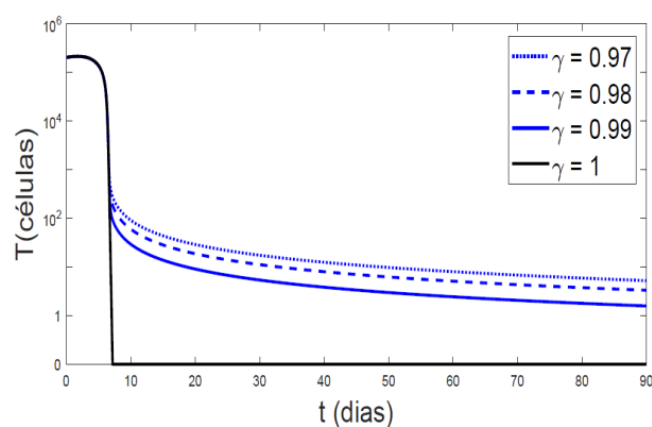


Figura 4.26: População tumoral - Linfopenia de células NK - Caso (iii).

Fonte: Próprio autor.

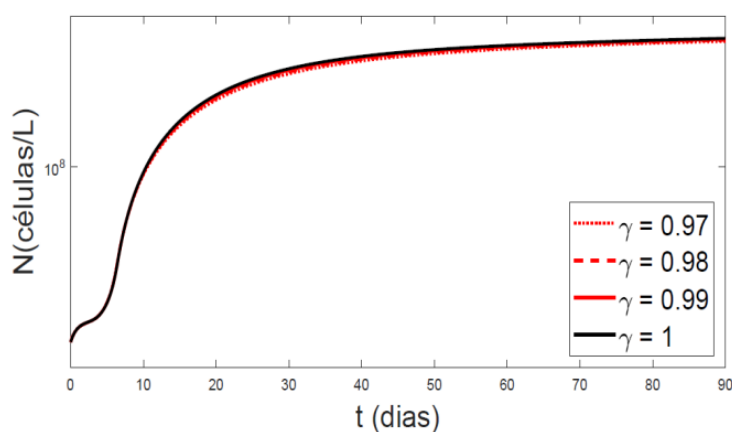


Figura 4.27: Células natural killer - Linfopenia de células NK - Caso (iii).

Fonte: Próprio autor.

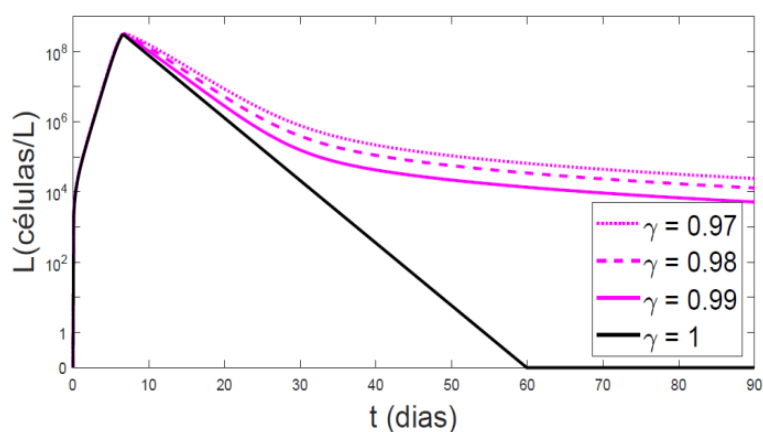


Figura 4.28: Linfócitos T citotóxicos - Linfopenia de células NK - Caso (iii).

Fonte: Próprio autor.

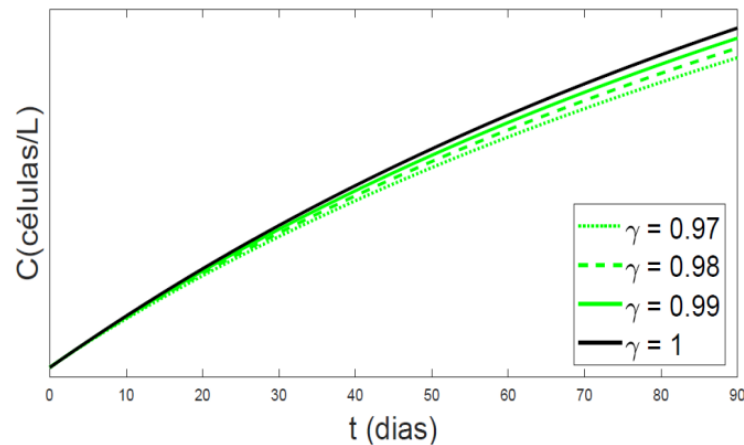


Figura 4.29: Leucócitos - Linfopenia de células NK - Caso (iii).

Fonte: Próprio autor.

Assim como no caso (i) de linfopenia de células NK, na Figura 4.26 podemos observar que para valores de γ menores do que 1 não há a eliminação tumoral no período de 90 dias, tendo em vista que o decrescimento tumoral mostra-se mais lento para menores ordens de derivada. Ainda, neste cenário, os linfócitos T citotóxicos ficam em torno de 10^4 e 10^6 células/L para valores de γ diferentes de 1 e se encaminham para zero quando $\gamma = 1$. Em relação às células natural killer, o comportamento das curvas é muito semelhante, assim como ocorre com os leucócitos, variando, apenas, a velocidade com que as células vão para o ponto de equilíbrio.

4.1.3.3 Efeito da citotoxicidade de linfócitos T citotóxicos

Conforme mencionado no Capítulo 3, os linfócitos T citotóxicos fazem parte da resposta imune adaptativa e são indispensáveis na imunoterapia, uma vez que conseguem reconhecer e eliminar as células neoplásticas. A citotoxicidade refere-se ao efeito tóxico sobre determinadas células, como linhagens celulares de tumores, por exemplo.

Dentre as diversas ações de escape dos tumores, estes podem secretar moléculas que enfraquecem e inibem as funções dos CTLs, podendo impactar diretamente a atividade de morte dos linfócitos T citotóxicos, como é o caso das moléculas de checkpoint imunológico, que bloqueiam o sistema imune [1].

Assim, a fim de analisar se a citotoxicidade dos CTLs tem influência significativa na inibição do tumor, consideramos para os casos seguintes diferentes valores para p_6 , que é um parâmetro associado à atividade de morte dos CTLs e pode ser usado como um indicador da força da citotoxicidade dessas células.

i. Caso (i) do efeito da citotoxicidade de linfócitos T citotóxicos:

Neste caso é considerada uma população tumoral de 4×10^6 células MCF-7, com $p_6 = 4 \times 10^{-3}$, que corresponde ao dobro da força citotóxica em relação ao valor considerado em (4.1). Neste cenário, as condições iniciais são: $(T_0, N_0, L_0, C_0) = (4 \times 10^6, 4 \times 10^8, 0, 4 \times 10^9)$, de modo que obtivemos os seguintes resultados:

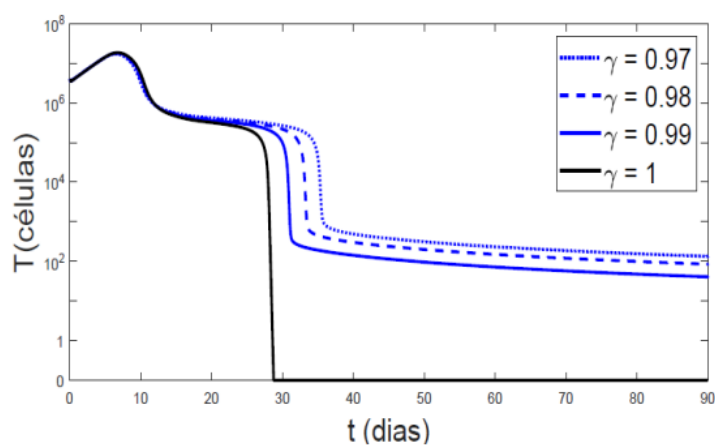


Figura 4.30: População tumoral - Efeito da citotoxicidade de CTLs - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

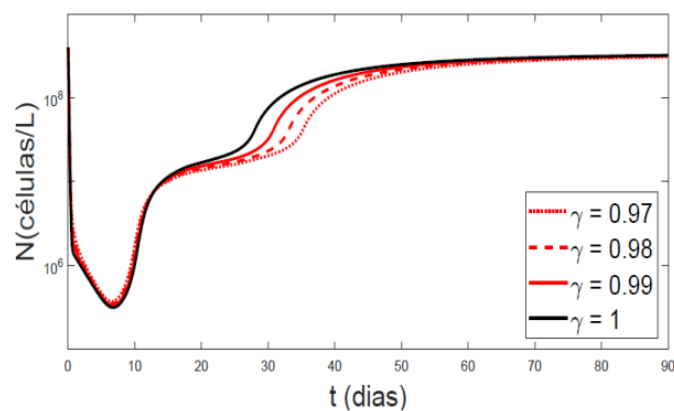


Figura 4.31: Células natural killer - Efeito da citotoxicidade de CTLs - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

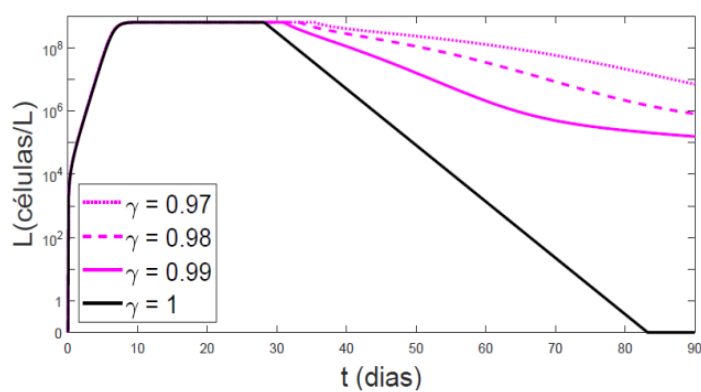


Figura 4.32: Linfócitos T citotóxicos - Efeito da citotoxicidade de CTLs - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

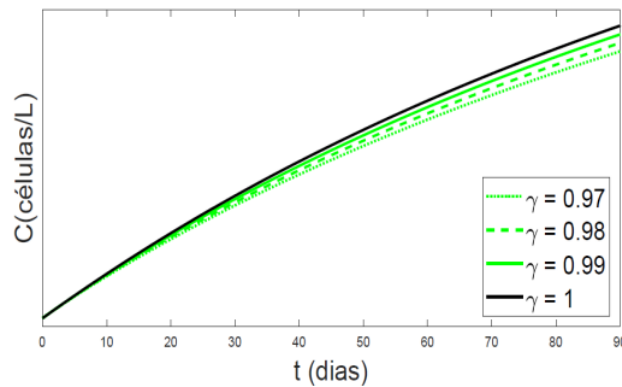


Figura 4.33: Leucócitos - Efeito da citotoxicidade de CTLs - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

Neste caso, assim como observado em alguns cenários anteriores do sistema imunológico saudável e da linfopenia de células NK, o tumor não é eliminado no período de 90 dias e, conseqüentemente, a população de células CTLs não vai para zero nos cenários em que consideramos ordens de derivadas menores do que 1, em contrapartida ao que ocorre quando $\gamma = 1$, em que o tumor é completamente eliminado do organismo dentro do intervalo estabelecido.

Em relação ao comportamento das células natural killer e dos leucócitos, não há grandes variações em relação as curvas obtidas ao variar a ordem da derivada, conforme podemos observar nas Figuras 4.31 e 4.33. Além disso, vale ressaltar que inicialmente a população de células NK sofre uma queda significativa, pois está lutando contra as células tumorais enquanto os CTLs ainda estão em um nível populacional baixo.

ii. *Caso (ii) do efeito da citotoxicidade de linfócitos T citotóxicos:*

Para este caso, consideramos uma população tumoral de 3×10^7 células MCF-7 e uma força citotóxica maior, em que $p_6 = 2,04 \times 10^{-2}$, de modo que as condições iniciais são: $(T_0, N_0, L_0, C_0) = (3 \times 10^7, 4 \times 10^8, 0,4 \times 10^9)$.

As simulações mostram características semelhantes as observadas no caso anterior em relação ao efeito da citotoxicidade das CTLs: para $\gamma = 0,97$, $\gamma = 0,98$ e $\gamma = 0,99$ o tumor não é eliminado e a população de linfócitos T citotóxicos não vai para zero, ao contrário do que acontece quando $\gamma = 1$. Além disso, assim como no caso (i) deste cenário, o nível populacional de células NK diminui inicialmente, quando o sistema imunológico está lutando contra o tumor, conforme podemos verificar a seguir.

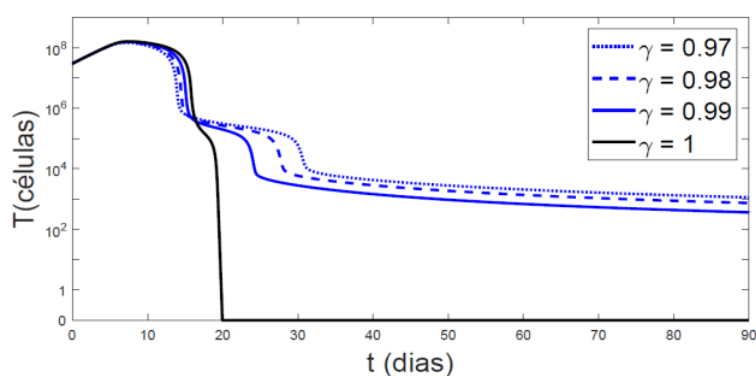


Figura 4.34: População tumoral - Efeito da citotoxicidade de CTLs - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

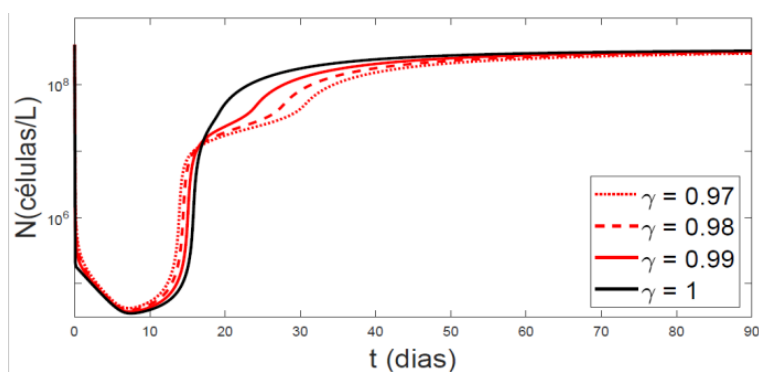


Figura 4.35: Células natural killer - Efeito da citotoxicidade de CTLs - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

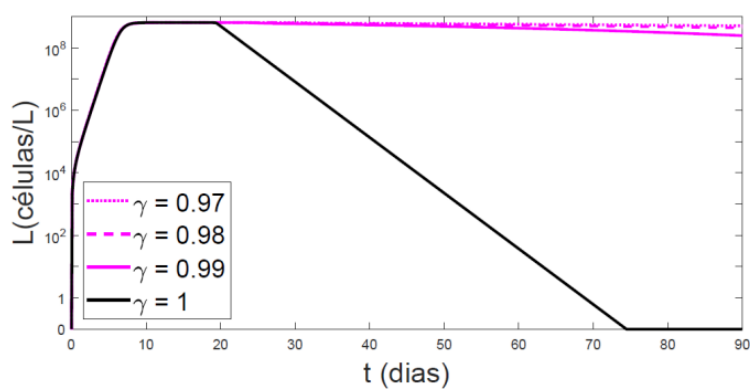


Figura 4.36: Linfócitos T citotóxicos - Efeito da citotoxicidade de CTLs - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

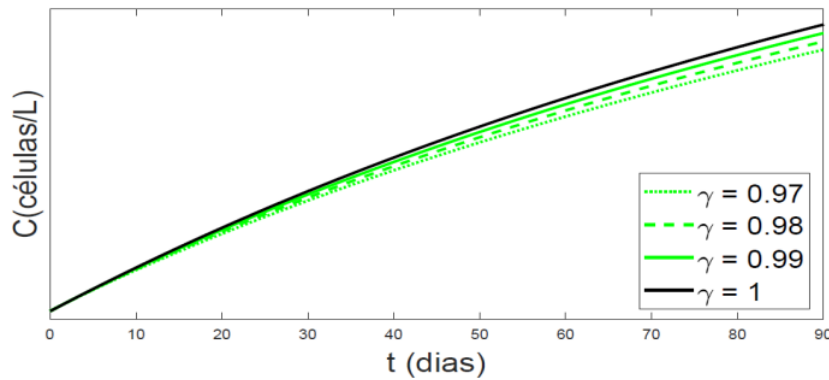


Figura 4.37: Leucócitos - Efeito da citotoxicidade de CTLs - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

4.1.3.4 Sistema imunológico enfraquecido

A baixa contagem de leucócitos, células que ajudam o corpo a combater doenças infecciosas e invasores estrangeiros, enfraquecem o sistema imunológico e aumentam o risco de infecção por bactérias e vírus. Alguns estudos mostram uma correlação entre contagem de leucócitos e doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral e mortalidade por câncer [61, 62]. Além disso, estudos clínicos apontam que um sistema imunológico enfraquecido pode aumentar o risco de novos casos de câncer em populações imunocomprometidas [63, 64]. De acordo com [61], pacientes com contagem de leucócitos abaixo de 5×10^9 apresentam maior mortalidade por câncer do que pacientes com contagem de leucócitos de $5 - 8 \times 10^9$. Todavia, há poucas pesquisas conclusivas sobre a relação de uma baixa contagem de leucócitos.

Condições como doenças infecciosas, quimioterapia, drogas, defeitos congênitos ou danos à medula óssea podem levar à baixa contagem de glóbulos brancos [65]. Assim, nos casos que apresentamos a seguir, consideramos um sistema com uma contagem de leucócitos em equilíbrio e uma contagem de células NK em equilíbrio inferiores às condições consideradas normais. O parâmetro α está relacionado com a taxa de produção de leucócitos, então uma menor taxa de produção destas células corresponde a um valor de α menor.

Em [1], assume-se que o parâmetro $\alpha = 1,575 \times 10^7$ tem uma contagem de leucócitos de equilíbrio de $\alpha/\beta = 2,5 \times 10^9$ e, de acordo com estudos clínicos, a contagem de $2,5 \times 10^9$ é considerada baixa. Além disso, considera-se o parâmetro $e = 8,32 \times 10^4$, que indica a fração de leucócitos que se tornam células NK, de modo que o número de células NK em equilíbrio na ausência de tumor passa a ser 5×10^7 células/L, que é inferior às quantidades normais. Por fim, considera-se $p_4 = 3 \times 10^{-5}$, o que representa uma menor ativação na resposta imune dos CTLs.

i. Caso (i) do sistema imunológico enfraquecido:

Neste caso consideramos uma população tumoral de 2×10^5 células MCF-7, uma população de leucócitos de 4×10^9 células/L e uma população de NK de 5×10^7 células/L, que é uma quantidade considerada inferior à normal. Assim, neste cenário, as condições iniciais são: $(T_0, N_0, L_0, C_0) = (2 \times 10^5, 5 \times 10^7, 0, 4 \times 10^9)$, de modo que obtivemos os seguintes resultados:

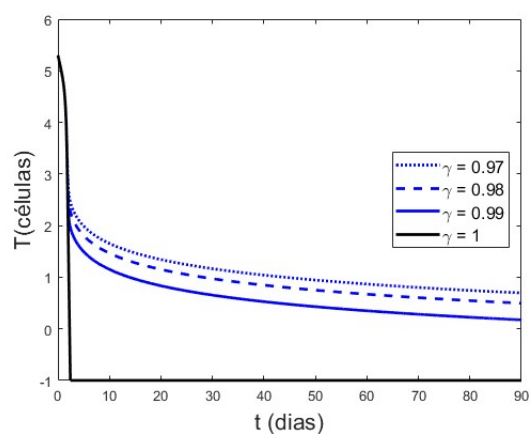


Figura 4.38: População tumoral - Sistema imune enfraquecido - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

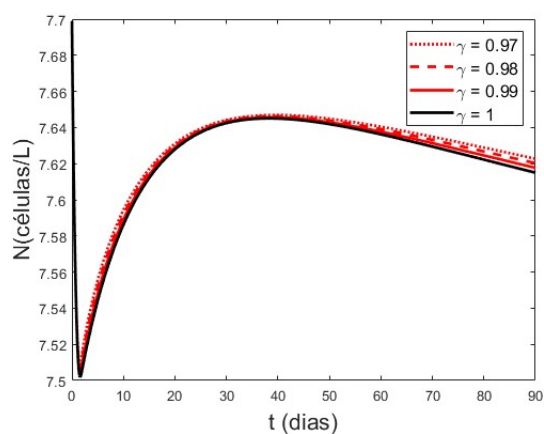


Figura 4.39: Células natural killer - Sistema imune enfraquecido - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

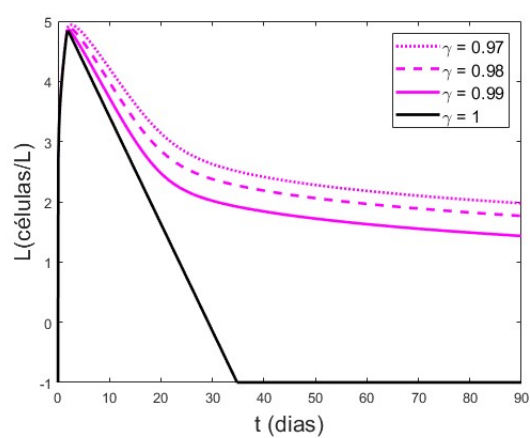


Figura 4.40: Linfócitos T citotóxicos - Sistema imune enfraquecido - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

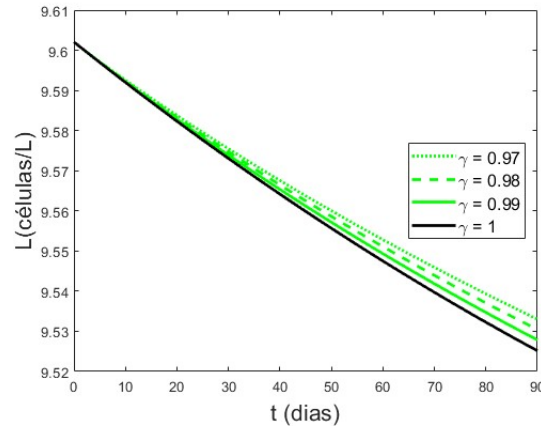


Figura 4.41: Leucócitos - Sistema imune enfraquecido - Caso (i).

Fonte: Próprio autor.

Por meio das simulações realizadas podemos observar que, para o caso de ordem inteira ($\gamma = 1$), o indivíduo é capaz de eliminar completamente um tumor de 2×10^5 células no período de 90 dias, mas o mesmo não ocorre para menores ordens de derivadas, de modo que quanto menor o valor de γ mais lento é o processo de convergência para o ponto de equilíbrio livre de tumor, de maneira que o tumor é controlado pelo organismo, mas não eliminado. Além disso, tendo em vista que a eliminação tumoral não ocorre para $\gamma = 0,99$, $\gamma = 0,98$ e $\gamma = 0,97$, a população de linfócitos T citotóxicos também não se encaminha para zero no período analisado, conforme mostra a Figura 4.40.

Em relação às células NK, conforme podemos observar na Figura 4.39, o comportamento é semelhante para todos os valores de γ analisados: no início a população decresce rapidamente, tendo em vista o combate às células tumorais, depois volta a crescer e decresce novamente de forma sucinta. No caso da população de leucócitos, o comportamento também é semelhante para as diferentes ordens de derivada, de maneira que a mudança observada é a velocidade com que as células se encaminham para o ponto de equilíbrio: quanto menor a ordem da derivada, mais lento é este processo.

ii. *Caso (ii) do sistema imunológico enfraquecido:*

Para o segundo caso do sistema imunológico enfraquecido, ao invés de uma população tumoral de 2×10^5 células MCF-7, consideramos uma população de 10^6 células e um nível de $2,5 \times 10^9$ células/L de leucócitos. Assim, as condições iniciais são dadas por $(T_0, N_0, L_0, C_0) = (10^6; 5 \times 10^7; 0; 2,5 \times 10^9)$, de modo que obtivemos os seguintes resultados:

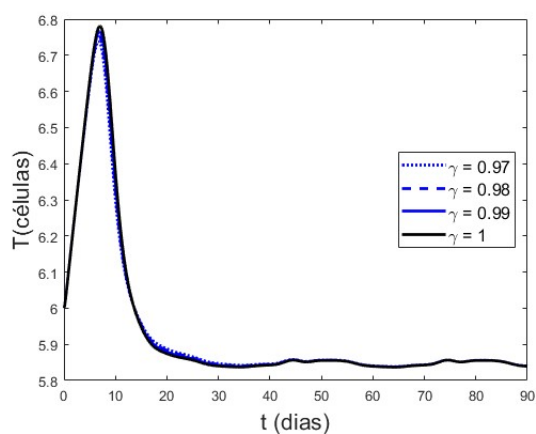


Figura 4.42: População tumoral - Sistema imune enfraquecido - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

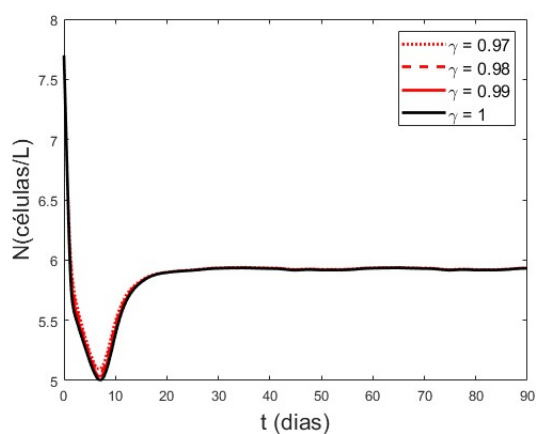


Figura 4.43: Células natural killer - Sistema imune enfraquecido - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

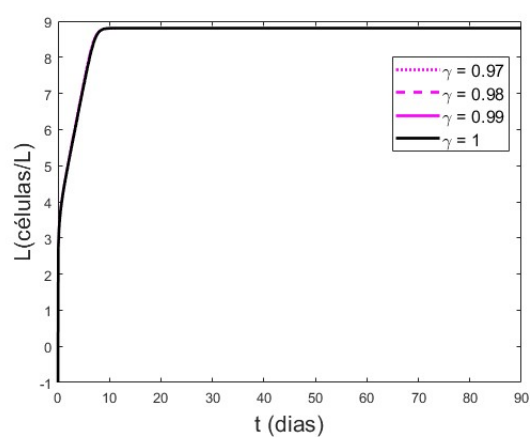


Figura 4.44: Linfócitos T citotóxicos - Sistema imune enfraquecido - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

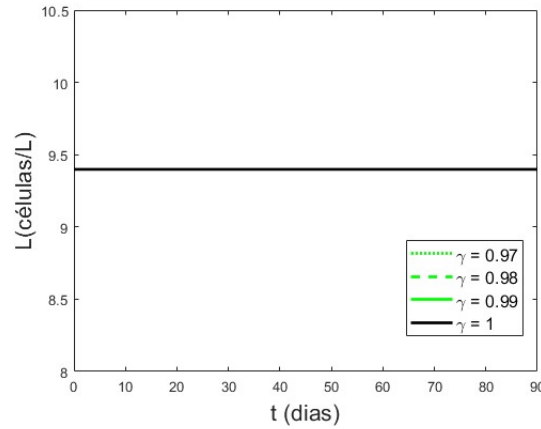


Figura 4.45: Leucócitos - Sistema imune enfraquecido - Caso (ii).

Fonte: Próprio autor.

Para este caso, não houve mudanças significativas ao alterar os valores de γ , de modo que o comportamento das curvas mostrou-se extremamente semelhante para todas as populações para as diferentes ordens de derivada.

Ainda, através das simulações, notamos que o sistema imunológico enfraquecido é capaz de controlar um tumor com um nível populacional de 10^6 células (Figura 4.42) e, ao comparar este resultado com o caso (i) do sistema imunológico saudável que leva em consideração o mesmo tamanho de tumor (Figura 4.2), notamos que um organismo saudável é capaz de eliminar um tumor de 10^6 células para $\gamma = 1$ e para menores valores de γ o indivíduo controla o tumor de forma mais efetiva quando comparado ao sistema imunológico enfraquecido.

iii. *Caso (iii) do sistema imunológico enfraquecido:*

Para o último caso deste cenário é considerada uma população tumoral ainda maior, de 2×10^6 células MCF-7. As populações de leucócitos e de NKs seguem as mesmas do caso anterior, de maneira que temos como condições iniciais: $(T_0, N_0, L_0, C_0) = (2 \times 10^6; 5 \times 10^7; 0; 2, 5 \times 10^9)$.

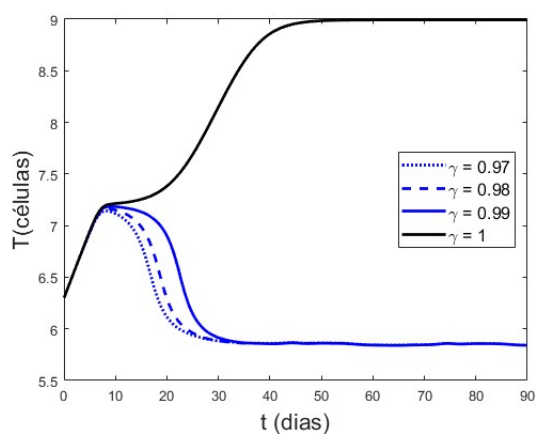


Figura 4.46: População tumoral - Sistema imune enfraquecido - Caso (iii).

Fonte: Próprio autor.

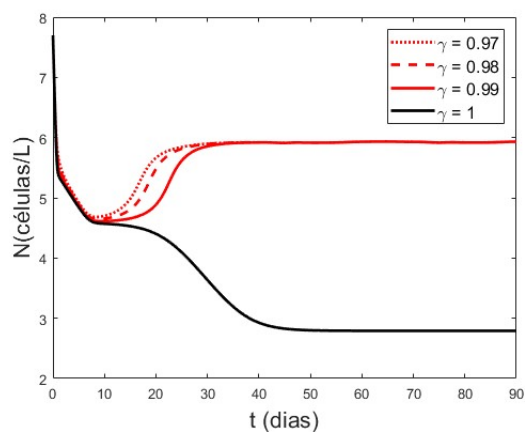


Figura 4.47: Células natural killer - Sistema imune enfraquecido - Caso (iii).

Fonte: Próprio autor.

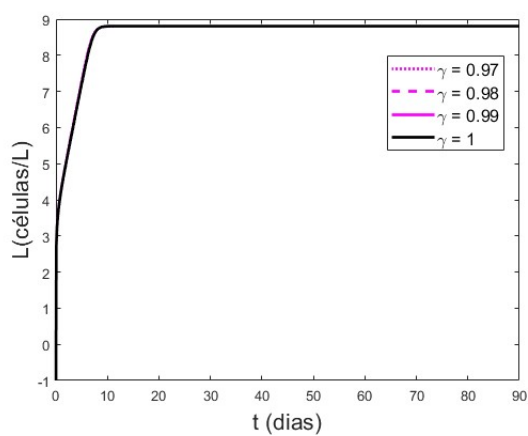


Figura 4.48: Linfócitos T citotóxicos - Sistema imune enfraquecido - Caso (iii).

Fonte: Próprio autor.

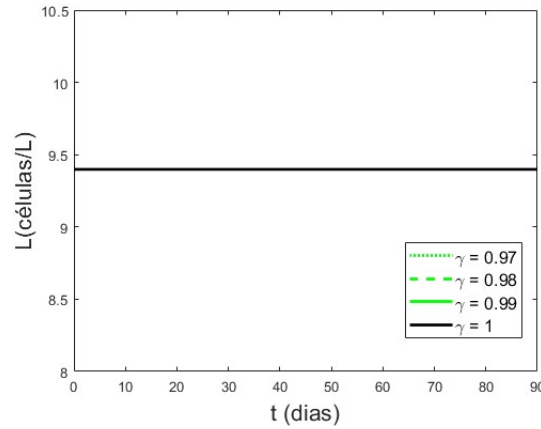


Figura 4.49: Leucócitos - Sistema imune enfraquecido - Caso (iii).

Fonte: Próprio autor.

No último caso do cenário do sistema imune enfraquecido observamos um comportamento curioso para a população tumoral e de células natural killer. Conforme apresentado na Figura 4.46 para $\gamma = 1$ o tumor cresce até a sua capacidade de carga, enquanto para ordens de γ menores do que 1, o tumor cresce e depois decresce, sendo controlado pelo organismo ao atingir um tamanho de aproximadamente 10^6 células.

Já para as células NK, para ordem de derivada $\gamma = 1$ a população decresce até se tornar constante no período analisado de 90 dias, ao contrário do que acontece para menores valores de γ , em que a população destas células decresce inicialmente e depois passa a crescer novamente até atingir um nível constante, conforme mostra a Figura 4.47.

Em relação as populações de linfócitos T citotóxicos e leucócitos, Figuras 4.48 e 4.49, respectivamente, não foram observadas diferenças significativas em seus comportamentos ao alterar a ordem da derivada.

Conclusões e Trabalhos Futuros

O presente trabalho buscou realizar um estudo da modelagem fracionária do crescimento de tumores, especificamente da linhagem celular MCF-7, por meio da generalização fracionária de um modelo de ordem inteira composto por um sistema de equações diferenciais ordinárias que descrevem o crescimento tumoral de mamas MCF-7, interação tumor-imune e interação tumor-estrogênio, levando em consideração as populações de células natural killer, linfócitos T citotóxicos, leucócitos e o nível circulante de estradiol no organismo.

Assim, ao propor a generalização fracionária para o modelo, apresentamos o ajuste dimensional necessário introduzindo um parâmetro τ , fizemos a análise dimensional, o estudo da estabilidade do ponto de equilíbrio livre de tumor e as simulações numéricas para diferentes casos de um sistema imune saudável, de um indivíduo com linfopenia leve e grave, do efeito da citotoxicidade de linfócitos T citotóxicos e de um sistema imunológico enfraquecido.

Conforme o nosso objetivo inicial, foi possível demonstrar, por meio das simulações numéricas, o que ocorre com as populações de células ao alterar a ordem da derivada para valores arbitrários, de modo que, através das observações, verificamos que a ordem da derivada alterou, em muitos casos, a velocidade com que determinadas populações de células (em especial as natural killer) se encaminham para o equilíbrio livre de tumor, isto é, a velocidade com que se vai para o ponto de equilíbrio mudou conforme a ordem da derivada se alterou. Além disso, também foi possível constatar que, em alguns casos, o organismo não é capaz de eliminar o tumor completamente ao utilizar a derivada de ordem arbitrária. Assim, mesmo tendo observado o comportamento das curvas, ainda é necessário continuar as investigações para compreender os motivos pelos quais observamos mudanças em relação, principalmente, a não eliminação completa do tumor em alguns casos com ordens de derivadas menores do que 1.

De qualquer forma, a partir dos estudos e das discussões realizadas, foi possível perceber que, ao propor uma generalização fracionária para o modelo original proposto em [1], obtivemos outras possibilidades de visualizar o fenômeno, além do caso de ordem inteira e, além disso, ao propor a versão fracionária, tendo em vista que ela é uma generalização do caso inteiro, não tivemos perdas em relação ao modelo original, pois, ao tomar $\gamma = 1$, recuperamos o mesmo. Ainda, neste contexto, também é importante ressaltar que este tipo de metodologia utilizada pode ser aplicada em uma grande classe de problemas de diferentes áreas, o que torna o estudo feito ainda mais relevante.

Nossa principal perspectiva para a continuação deste trabalho é buscar algumas respostas e justificativas, provavelmente biológicas, para o comportamento das células tumorais e dos linfócitos T citotóxicos em alguns casos observados, além de, possivelmente, estudar outros pontos de equilíbrio do modelo, como o estado de equilíbrio do tumor microscópico e do tumor grande. Em paralelo, outro panorama é a publicação de um artigo com os principais aspectos apresentados neste trabalho e, levando em consideração que o artigo já está em andamento, a previsão é que o mesmo seja publicado em breve em parceria com outros pesquisadores da área do cálculo fracionário e da dinâmica tumoral de câncer de mama.

Bibliografia

- [1] H. C. Wei. Mathematical modeling of tumor growth: the MCF-7 breast cancer cell line. *Mathematical Biosciences and Engineering*, (Vol. 16, no 6):6512–6535, 2019.
- [2] N. M. Contessa. Modelagem do ritmo circadiano com derivadas fracionárias. Master's thesis, IMEF, FURG, Rio Grande, RS, 2017.
- [3] M. S. C. De Oliveira. Aplicação do cálculo fracionário em mecânica celeste. Trabalho de Conclusão de Curso, IMEF, FURG, Rio Grande, RS, 2019.
- [4] A. M. F. De Andrade, E. G. De Lima, and Dartora C. A. Uma introdução ao cálculo fracionário e suas aplicações em circuitos elétricos. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, (Vol. 40, no 3):e3314, 2018.
- [5] M. D. T. M. Boni. Cálculo fracionário aplicado às equações horárias do movimento e outras aplicações. Master's thesis, PROFMAT, IFSP, São Paulo, SP, 2017.
- [6] R. F. Camargo. *Cálculo Fracionário e Aplicações*. PhD thesis, IMECC, Unicamp, Campinas, SP, 2009.
- [7] M. M. Theodoro. Modelagem fracionária da dinâmica da covid-19. Master's thesis, IBB, Unesp, Botucatu, SP, 2022.
- [8] J. C. Barbosa. Modelagem e modelos matemáticos na educação científica. *Revista de Educação em Ciência e Tecnologia*, (Vol. 2, no 2):69–85, 2009.
- [9] M. A. Moreira. Modelos científicos, modelos mentais, modelagem computacional e modelagem matemática: Aspectos epistemológicos e implicações para o ensino. *Revista brasileira de ensino de ciência e tecnologia*, (Vol. 7, no 2):1–20, 2014.
- [10] N. Varalta. Das transformadas integrais ao cálculo fracionário aplicado à equação logística. Master's thesis, IBB, Unesp, Botucatu, SP, 2014.
- [11] L. K. B. Kuroda, A. Bruno-Alfonso, P. F. Mancera, and R. F Camargo. Análise do método multi-passos com transformada diferencial generalizada na modelagem fracionária. *Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, (Vol. 20, no 1):133–147, 2019.

- [12] R. F. Camargo; E. C. Oliveira. *Cálculo Fracionário*. Livraria da Física, São Paulo, 1 edition, 2015.
- [13] A. Wiman. Über den fundamental satz in der theorie der funktionen $e_\alpha(x)$. *Acta Math*, (no 29):191–201, 1905.
- [14] R. P. Agarwal. A propos d’une note de m. pierre humbert. *C. R. Acad. Sci. Paris*, (no 236):2031–2032, 1953.
- [15] G. M. Mittag-Leffler. Sur la nouvelle fonction $e_\alpha(x)$. *Comptes Rendus de l’Academie des Sciences Paris Series II*, (Vol. 11, no 137):537–539, 1903.
- [16] P. F. Verhulst. Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement. *Correspondence Mathematique et Physique*, (Vol. 10):113–121, 1838.
- [17] R. Garrappa. Predictor-corrector pece method for fractional differential equations. <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/32918-predictor-corrector-pece-method-for-fractional-differential-equations>, MATLAB Central File Exchange, 2023. Acesso em: 16 janeiro 2023.
- [18] R. Gorenflo and F. Mainardi. Fractals and fractional calculus in continuum mechanics. *International centre for mechanical sciences*, pages 277–290, 1997.
- [19] Organização Pan-Americana de Saúde. Câncer. <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 20 janeiro 2023.
- [20] Instituto Nacional de Câncer. *ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer*. Rio de Janeiro, 2011.
- [21] D. Hanahan and R. A. Weinberg. The hallmarks of cancer. *Cell*, (Vol. 100, no 1):57–70, 2000.
- [22] K. J. Hiam-Galvez, B. M. Allen, and M. H. Spitzer. Systemic immunity in cancer. *Nature reviews cancer*, (Vol. 21, no 6):345–359, 2021.
- [23] E. John, A. I. Phipps, J. A. Knight, R. L. Milne, Dite, G. S., J. L. Hopper, and A. S. Whittemore. Medical radiation exposure and breast cancer risk: Findings from the breast cancer family registry. *International Journal of Cancer*, (Vol. 121, no 11):386–394, 2007.
- [24] A. Meisner, M. H. Fekrazad, and M. E. Royce. Breast disease: Benign and malignant. *The Medical Clinics of North America*, (Vol. 92, no 1):1115–1141, 2005.
- [25] J. Garber and K. Offit. Hereditary cancer predisposition syndromes. *Journal of Clinical Oncology*, (Vol. 23, no 2):276–292, 2005.
- [26] F. Geyer, C. Marchiò, and J. S. Reis-Filho. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology*, (Vol. 41, no 1):77–88, 2009.
- [27] ACS. Breast cancer facts figures 2019–2020. *Am Cancer Society*, pages 1–44, 2019.
- [28] H. Schattler and U. Ledzewicz. *Optimal control for mathematical models of cancer therapies*. Springer, 1 edition, 2015.

- [29] R. Eftimie, J. L. Bramson, and D. J. Earn. Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical model. *Bulletin of Mathematical Biology*, (Vol. 73, no 1):2–32, 2011.
- [30] N. Olea, M. Villalobos, M. I. Nunez, J. Elvira, J. R. de Almodovar, and V. Pedraza. Evaluation of the growth rate of mcf-7 breast cancer multicellular spheroids using three mathematical models. *Cell proliferation*, (Vol. 27, no 1):213–223, 1994.
- [31] C. Mufudza, W. Sorofa, and E. T. Chiyaka. Assessing the effects of estrogen on the dynamics of breast cancer. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, (Vol. 2012, no 1):1–15, 2012.
- [32] E. Y. Tyuryumina and A. A. Neznano. Consolidated mathematical growth model of the primary tumor and secondary distant metastases of breast cancer (compas). *PloS One*, (Vol. 13, no 7):1–16, 2018.
- [33] R. Mehdizadeh, S. P. Shariatpanahi, B. Goliaei, S. Peyvandi, and C. Rüegg. Dormant tumor cell vaccination: A mathematical model of immunological dormancy in triple-negative breast cancer. *Cancers*, (Vol. 13, no 245):1–18, 2021.
- [34] C. Verschraegen, V. Vinh-Hung, G. Cserni, R. Gordon, M. E. Royce, G. Vlastos, and G. Storme. Modeling the effect of tumor size in early breast cancer. *Annals of Surgery*, (Vol. 24, no 2):309–318, 2005.
- [35] O. Navi. Adding features from the mathematical model of breast cancer to predict the tumour size. *International Journal of Computer Mathematics: Computer Systems Theory*, (Vol. 5, no 3):159–174, 2020.
- [36] J. C. Panetta. A mathematical model of breast and ovarian cancer treated with paclitaxel. *Elsevier*, (Vol. 146, no 1):89–113, 1997.
- [37] R. Roe-Dale, D. Isaacson, and M. Kupferschmid. A mathematical model of breast cancer treatment with cmf and doxorubicin. *Bulletin of Mathematical Biology*, (Vol. 73, no 1):585–608, 2011.
- [38] M. T. McKenna, J. A. Weis, S. L. Barnes, D. R. Tyson, M. I. Miga, V. Quaranta, and T. E. Yankeelov. A predictive mathematical modeling approach for the study of doxorubicin treatment in triple negative breast cancer. *Scientific Reports*, (Vol. 7, no 5725):1–14, 2017.
- [39] A. M. Jarrett, A. Shah, M. J. Bloom, M. T. McKenna, D. A. Hormuth, T. E. Yankeelov, and A. G. Sorace. Experimentally-driven mathematical modeling to improve combination targeted and cytotoxic therapy for her2+ breast cancer. *Scientific Reports*, (Vol. 9, no 12830):1–12, 2019.
- [40] A. Yousef, F. Bozkurt, and T. Abdeljawad. Mathematical modeling of the immune-chemotherapeutic treatment of breast cancer under some control parameters. *Advances in Difference Equations*, (Vol. 2020, no 696):1–25, 2020.
- [41] P. M. Altrock, L. L. Liu, and F. Michor. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nature Reviews of Cancer*, (Vol. 15, no 12):730–745, 2015.

- [42] D. Holliday and V. Speirs. Choosing the right cell line for breast cancer research. *Breast Cancer Research*, (Vol. 215, no 13):1–7, 2011.
- [43] M. Gottardis, S. P. Robinson, and V. C. Jordan. Estradiol-stimulated growth of mcf-7 tumors implanted in athymic mice: A model to study the tumorigenic action of tamoxifen. *Journal of Steroid Biochemistry*, (Vol. 30, no 1-6):311–314, 1988.
- [44] M. Lacroix and G. Leclercq. Relevance of breast cancer cell lines as models for breast tumours: an update. *Breast Cancer Research and Treatment*, (Vol. 83, no 3):249–289, 2004.
- [45] S. Comsa, A. M. Cimpean, and M. Raica. The story of mcf-7 breast cancer cell line: 40 years of experience in research. *Anticancer Research*, (Vol. 35, no 1):3147–3154, 2015.
- [46] A. Pawlik, M. Słomińska-Wojewódzka, and A. Herman-Antosiewicz. Sensitization of estrogen receptor-positive breast cancer cell lines to 4-hydroxytamoxifen by isothiocyanates present in cruciferous plants. *European Journal of Nutrition*, (Vol. 55, no 3):1165–1180, 2016.
- [47] R. C. Trentin. Células do sistema imune. *Immunapp, Bioidea, ICB USP*.
- [48] P. J. Delves and I. M. Roitt. The immune system. *New England journal of medicine*, (Vol. 343, no 1):37–49, 2000.
- [49] A. K. Abbas, A. H. Lichtman, and S. Pillai. Cellular and molecular immunology. *Elsevier Inc. Saunders*, 2015.
- [50] J. Oliveira, M. H. Peruch, S. Gonçalves, and P. Haas. Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, (Vol. 48, no 3):198–210, 2016.
- [51] M. H. Andersen, D. Schrama, P. Thor Straten, and J. C. Becker. Cytotoxic t cells. *Journal of Investigative Dermatology*, (Vol. 126, no 1):32–41, 2006.
- [52] C. S. L. Caetano. *Imunoterapia no cancro da mama*. PhD thesis, IUME, Instituto Universitário Egas Moniz, Almada, Portugal, 2018.
- [53] J. F. Vieira, A. P. Peixoto, T. N. L. de Abreu, E. F. C. Murta, and M. A. Michelin. Imunoterapia profilática com células dendríticas reduz metástases pulmonares em modelo de câncer de mama experimental. *Brazilian Journal of Development*, (Vol. 7, no 5):47401–47414, 2021.
- [54] L. V. Rao and et al. Evaluation of a new point of care automated complete blood count (cbc) analyzer in various clinical settings. *Clinica Chimica Acta*, (Vol. 389, no 1-2):120–125, 2008.
- [55] M. S. Blumenreich. The white blood cell and differential count. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*, (3rd edition), 1990.
- [56] R. Tavoni, P. F. Mancera, and R. F. Camargo. Stability analysis of a fractional virotherapy model for cancer treatment. *Revista Colombiana de Matemáticas*, (Vol. 55, no 2):177–196, 2021.

- [57] F. A. A. Campos. Análise do controlador pid de ordem fracionária aplicado à simulação de sistemas reais. Master's thesis, UFC, Fortaleza, CE, 2019.
- [58] H. C. Wei. Bifurcation analysis of a mathematical model of tumor growth in mcf-7 breast cancer cell line. *Proceedings of the 12th International Conference on Bioinformatics and Computational Biology*, (Vol. 70):33–40, 2020.
- [59] E. Ahmed, A. M. A. El-Sayed, and H. A. El-Saka. Equilibrium points, stability and numerical solutions of fractional-order predator–prey and rabies models. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, (Vol. 325, no 1):542–553, 2007.
- [60] D. Matignon. Stability results for fractional differential equations with applications to control processing. *Computational engineering in systems applications*, (Vol. 2, no 1):963–968, 1996.
- [61] S. H. Jee, J. Y. Park, H. S. Kim, T. Y. Lee, and J. M. Samet. White blood cell count and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a cohort of koreans. *American journal of epidemiology*, (Vol. 162, no 11):1062–1069, 2005.
- [62] K. L. Margolis, J. E. Manson, P. Greenland, R. J. Rodabough, P. F. Bray, M. Safford, and R. Prentice. Women's health initiative research group. leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the women's health initiative observational study. *Arch Intern Med*, (Vol. 165, no 5):500–508, 2005.
- [63] R. N. O. Cobucci, H. Saconato, P. H. Lima, H. M. Rodrigues, T. L. Prudêncio, J. E. Junior, and A. K. da Silveira Gonçalves. Comparative incidence of cancer in hiv-aids patients and transplant recipients. *Cancer epidemiology*, (Vol. 36, no 2):69–73, 2012.
- [64] C. Bodelon, M. M. Madeleine, L. F. Voigt, and N. S. Weiss. Is the incidence of invasive vulvar cancer increasing in the united states? *Cancer Causes Control* 20, (Vol. 20):1779–1782, 2009.
- [65] J. S. Lawrence. Leukopenia: its mechanism and therapy. *Journal of Chronic Diseases*, (Vol. 6, no 4-5):351–364, 1957.
- [66] L. A. Kato and M. Bellini. Atribuição de significados biológicos às variáveis da equação logística: uma aplicação do cálculo nas ciências biológicas. *Ciência e Educação (Bauru)*, (Vol. 15, no 1):175–188, 2009.