

**CÁLCULO FRACIONÁRIO APLICADO EM DINÂMICA TUMORAL:
MÉTODO DA TRANSFORMADA DIFERENCIAL GENERALIZADA**

Lucas Kenjy Bazaglia Kuroda

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

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2016

**CÁLCULO FRACIONÁRIO APLICADO EM DINÂMICA TUMORAL:
MÉTODO DA TRANSFORMADA DIFERENCIAL GENERALIZADA**

Lucas Kenjy Bazaglia Kuroda

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

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

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2016

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

Kuroda, Lucas Kenjy Bazaglia.

Cálculo fracionário aplicado em dinâmica tumoral :
método da Transformada Diferencial generalizada / Lucas
Kenjy Bazaglia Kuroda. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de
Botucatu

Orientador: Rubens de Figueiredo Camargo

Capes: 10104003

1. Câncer - Tratamento. 2. Cálculo fracionário.
3. Laplace, Transformadas de. 4. Equações diferenciais.

Palavras-chave: Cálculo fracionário; Câncer; Dinâmica
tumoral; Método da Transformada Diferencial Generalizada;
Modelagem Fracionária.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado DE LUCAS KENJY BAZAGLIA KURODA, INTITULADA "CALCULO FRACIONARIO APLICADO EM DINAMICA TUMORAL: MÉTODO DA TRANSFORMADA DIFERENCIAL GENERALIZADA", APRESENTADA AO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS, UNESP, CAMPUS DE BOTUCATU, SÃO PAULO, EM 29 de fevereiro de 2016 .

APROVADA PELA COMISSÃO JULGADORA:

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

Instituição: FC/UNESP

Assinatura:

Prof(a) Dr(a) DIEGO SAMUEL RODRIGUES

Instituição: ICTS/UNESP

Assinatura:

Prof(a) Dr(a) ALEXYS BRUNO ALFONSO

Instituição: FC/UNESP

Assinatura:

Dedicatória

Este trabalho é dedicado aos meus pais e irmãos, que sempre estiveram ao meu lado no apoio aos estudos.

Agradecimentos

- Agradeço primeiramente a Deus por abrir diversas oportunidades e me dar forças para encarar todos os desafios;
- Ao meu grande orientador Rubens de Figueiredo Camargo, obrigado por passar um pouco dos seus conhecimentos, pelas sugestões propostas na elaboração deste trabalho, pelos ensinamentos, reflexões e mensagens não só no ramo acadêmico, mas também sobre como nós, futuros pesquisadores e educadores, devemos encarar o “Mundo”. Refaço as grandes palavras desse grande professor que se tornou também um grande amigo: “Foi uma grande satisfação trabalhar ao seu lado”;
- Ao Professor Paulo Fernando de Arruda Mancera, um grande professor que teve uma enorme contribuição nas sugestões, elaboração e resultados referentes à modelagem matemática em dinâmica tumoral. Muito obrigado!
- Agradeço também em especial, ao meu amigo Thomas Vilches que me ajudou na programação do método na resolução de sistemas de equações diferenciais de ordem fracionária. Sua contribuição foi fundamental na elaboração dos nossos resultados e conclusões;
- À minha banca de mestrado, professor Rubens de Figueiredo Camargo, professor Alexys Bruno Alfonso e o professor Diego Samuel Rodrigues pelas sugestões e discussões referentes ao presente trabalho;
- À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de mestrado;

- Aos meus pais por me incentivarem nos estudos desde os primórdios de minha educação, tornando-me uma pessoa batalhadora em busca dos meus objetivos;
- Ao meu irmão mais velho Tiago, pela paciência e exemplo de como devemos seguir na vida. Aos meus irmãos Paula, Matheus e Pedro, que estudaram comigo dia a dia até o ensino médio, nossos dias que passamos estudando não foram em vão;
- Aos meus amigos de mestrado, em especial à turma ingressante de 2014, Antone dos Santos, Ciza Evangelista, Clovis Caface, Eduardo Schneider e Vinícius Canale;
- Aos meus grandes amigos de graduação: Eduardo Luppi, Evandro Tortora, Leandro Feitoza, Fernando Leandro e Juliana Finato. Sem o incentivo e apoio deles a conclusão do meu mestrado não estaria tão próxima;
- Agradeço o meu grande amigo Carlos Almeida que me apoiou no ingresso ao mestrado. Obrigado pelos seus sábios conselhos e incentivos;
- Ao meu amigo Henrique R. Soares, pelo 1 ano de convivência em Botucatu e pela amizade adquirida;
- Aos professores e funcionários do Departamento de Bioestatística;
- Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação do Instituto de Biociências.

Matemática é o novo microscópio da biologia, só que melhor; Biologia é a nova física da matemática, só que melhor.

Joel E. Cohen

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE TABELAS	xii
RESUMO	xiii
SUMMARY	xv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Modelagem Matemática	1
1.2 Cálculo Fracionário	2
1.3 Dinâmica Tumoral	3
2 ASPECTOS HISTÓRICOS DO CÁLCULO FRACIONÁRIO	7
3 FUNÇÕES ESPECIAIS	13
3.1 Função Gama	13
3.2 Função Beta	14
3.3 Função de Mittag-Leffler	15
3.3.1 Função de Mittag-Leffler de Um Parâmetro	16
3.3.2 Função de Mittag-Leffler de Dois Parâmetros	17
3.4 Função Gel'fand-Shilov	20
4 INTEGRAL FRACIONÁRIA	23
4.0.1 Transformada de Laplace da Integral Fracionária de Riemann-Liouville	25

5	DERIVADAS FRACIONÁRIAS	27
5.1	Derivada Fracionária de Riemann-Liouville	27
5.1.1	Transformada de Laplace da Derivada Fracionária de Riemann-Liouville	30
5.2	Derivada Fracionária de Caputo	31
5.2.1	Transformada de Laplace da Derivada Fracionária de Caputo	34
5.3	Paralelo Entre as Derivadas Fracionárias de Riemann-Liouville e Caputo	35
6	MÉTODO NUMÉRICO PARA ENCONTRAR SOLUÇÕES DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS FRACIONÁRIAS	39
6.1	Differential Transform Method (DTM)	40
6.2	Generalized Differential Transform Method (GDTM)	46
6.3	Multi-step Generalized Differential Transform Method (MSGDTM)	49
7	MODELAGEM FRACIONÁRIA EM DINÂMICA TUMORAL	51
7.1	Crescimento Tumoral de Malthus	52
7.1.1	Modelagem Fracionária	52
7.2	Modelo de Crescimento Tumoral Logístico	56
7.2.1	Modelagem Fracionária	57
7.3	Modelo de Dinâmica Tumoral	61
7.3.1	Modelo de Dinâmica Tumoral: Células Tumorais, Sistema Imunológico e tratamento quimioterápico	62
7.3.2	Cálculo Fracionário e MSGDTM	63
7.4	Trabalhos Futuros	74
7.4.1	Método MSGDTM Aplicado na Equação de Malthus e na Equação Logística	74
8	CONCLUSÕES	77
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

Lista de Figuras

Página

1	Ação do VEGF na neoformação vascular tumoral. Figura extraída de: http://bioqdocancer.blogspot.com.br/2011/12/angiogenese-tumoral_05.html ; acessada em 07 out. 2015.	3
2	Gráfico da função $\Gamma(t)$, para valores reais.	14
3	Gráfico da função de Mittag-Leffler, $E_\alpha(x)$, para $0 < \alpha \leq 1$	17
4	Gráficos da função de Mittag-Leffler, $E_\alpha(x)$, para $\alpha = 1, 2, 3, 4$	18
5	Gráficos da função de Mittag-Leffler de dois parâmetros, $E_{\alpha,\beta}(-x^2)$, para $\alpha = 2$ e $\beta = 1, 2$	19
6	Gráficos da função de Mittag-Leffler de dois parâmetros, $E_{\alpha,\beta}(x^2)$, para $\alpha = 2$ e $\beta = 1, 2$	20
7	Gráficos da função ϕ_ν , para $0 < \nu < 1$	21
8	Gráficos da função ϕ_ν , para $1 < \nu < 2$	21
9	Gráfico da função ϕ_ν , para $2 < \nu < 3$	22
10	Crescimento tumoral fracionário de Malthus, para valores de $0 < \beta \leq 1$. Condições iniciais: $N(0) = 1$ e $r = 1$	54
11	Crescimento tumoral fracionário de Malthus, para valores de $1 < \beta \leq 2$. Condições iniciais: $N(0) = 1$ e $r = 1$	56
12	Solução obtida da equação fracionária (58), para $0 < \beta \leq 1$. Condições iniciais: $N(0) = 0.2$ e $r = 1$	60
13	Comportamento em relação ao tempo (dias) das células tumorais, sistema imunológico e o tratamento de quimioterapia. Condição inicial: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$	67

14	Comportamento das células tumorais em relação ao tempo (dias), quando variamos a ordem da derivada fracionária do sistema imunológico β_2 . Condições iniciais: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$	68
15	Comportamento do sistema imunológico em relação ao tempo (dias), quando variamos a ordem da derivada fracionária do sistema imunológico β_2 . Condições iniciais: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$	69
16	Comportamento das células tumorais em relação ao tempo (dias), quando variamos a ordem da derivada fracionária referente às células tumorais β_1 . Condições iniciais: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$	70
17	Comportamento do sistema imunológico em relação ao tempo (dias), quando variamos a ordem da derivada fracionária referente às células tumorais β_1 . Condições iniciais: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$	71
18	Comportamento das células tumorais em relação ao tempo (dias), quando variamos a ordem da derivada fracionária referente ao sistema imunológico β_2 . Condições iniciais: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$	72
19	Comportamento das células tumorais em relação ao tempo (dias), quando variamos a ordem da derivada fracionária referente às células tumorais β_1 . Condições iniciais: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$	73
20	Gráfico do crescimento tumoral fracionário de Malthus, para valores de $0 < \beta \leq 1$ obtida analiticamente.	74
21	Gráfico do crescimento tumoral fracionário de Malthus, para valores de $0 < \beta \leq 1$ obtida por método computacional.	75
22	Gráfico da equação logística fracionária, para valores de $0 < \beta \leq 1$ obtida analiticamente.	75
23	Gráfico da equação logística fracionária, para valores de $0 < \beta \leq 1$ obtida por método computacional.	76

Lista de Tabelas

	Página
1	Propriedades da Transformada Diferencial. 41
2	Valores da Transformada Diferencial do Exemplo 7. 43
3	Valores da Transformada Diferencial do Exemplo 8. 46
4	Parâmetros para o modelo de câncer da Equação (59). 66

CÁLCULO FRACIONÁRIO APLICADO EM DINÂMICA TUMORAL: MÉTODO DA TRANSFORMADA DIFERENCIAL GENERALIZADA

Autor: LUCAS KENJY BAZAGLIA KURODA

Orientador: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

RESUMO

Um dos problemas de saúde mais conhecidos e temidos atualmente é o câncer. Hoje em dia, existem diversos estudos e trabalhos acerca do tratamento e combate desta doença. Nesse sentido, este trabalho utiliza o Cálculo Fracionário (generalização do cálculo usual, com integração e diferenciação de ordens arbitrárias) para descrever o comportamento do número de células tumorais sob a ação do sistema imunológico e do tratamento quimioterápico. Para isso, dividimos a apresentação deste trabalho em três etapas. Primeiramente, é apresentado um estudo do Cálculo Fracionário, suas principais definições, transformadas de Laplace e funções especiais relacionadas. No segundo momento, é apresentado o método “Multi-Step Generalized Differential Transform Method” (MSGDTM), utilizado para resolver sistemas de equações diferenciais fracionárias. Por fim, a versão fracionária de um modelo de dinâmica tumoral é apresentado e discutido. É observado que uma mudança na

ordem da derivada fracionária gera uma mudança no comportamento da dinâmica tumoral, apresentada pelo modelo clássico.

Palavras-chave: Cálculo Fracionário, Câncer, Dinâmica Tumoral, Método da Transformada Diferencial Generalizada, Modelagem Fracionária.

FRACTIONAL CALCULUS APPLIED TO TUMOR DYNAMICS: GENERALIZED DIFFERENTIAL TRANSFORM METHOD

Author: LUCAS KENJY BAZAGLIA KURODA

Adviser: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

SUMMARY

One of the most known and feared health problems is cancer. Nowadays, there are several studies and works about the treatment and combat to this disease. In this sense, this work uses the fractional calculus (generalization of the usual calculus, with integration and differentiation of arbitrary orders) to describe the behavior of the number of tumor cells under the action of the immune system and chemotherapy. To do this, we divide the presentation of this work in three stages. First, a study of Fractional Calculus, its main definitions, Laplace transforms and special functions, are presented. In the second phase, the “ Multi-Step Generalized Differential Transform Method ”(MSGDTM) is displayed and used to solve fractional differential equations. Finally, the fractional version of a tumor dynamics model is presented and discussed. It is observed that a change in the order of fractional derivative generates a change in behavior of the tumor dynamics, presented by the classical model.

Keywords: Fractional Calculus, Cancer, Tumor Dynamics, Transform
Method Differential Generalized, Fractional Modeling.

1 INTRODUÇÃO

Neste trabalho apresentaremos a modelagem fracionária realizada em equação de dinâmica tumoral com o intuito de analisar o comportamento deste fenômeno quando variamos a ordem da derivada não-inteira. Para isso, estudamos as transformadas integrais e o método MSGDTM “Multi-Step Generalized Differential Transform Method”, tópicos importantes para resolução de equações e sistemas de equações não-lineares de ordem fracionária.

1.1 Modelagem Matemática

Segundo Bassanezi (1994) a Modelagem Matemática é um processo que consiste em traduzir uma situação ou tema do meio em que vivemos para uma linguagem matemática. Essa linguagem, que denominamos Modelo Matemático, pressupõe um conjunto de símbolos e relações matemáticas que representam o fenômeno em questão, como problemas advindos da engenharia, das ciências físicas, biológicas, sociais e econômicas. Assim, são conduzidos ao problema de se determinar uma função a partir do conhecimento prévio de suas taxas de variação, isto é, uma equação diferencial. Esta descrição compreende as etapas de identificação das variáveis do problema e de um conjunto de hipóteses razoáveis sobre o sistema (Zill & Cullen, 2001).

Quanto mais detalhado o modelo estiver, maior tendem a ser o número de variáveis e a complexidade das equações. No entanto, há exemplos que comprovam que as equações mais simples podem fornecer resultados úteis, como por exemplo, o crescimento de uma população, a proliferação de uma doença, dentre outros.

Com o objetivo de tentar descrever um fenômeno mais próximo da realidade, o Cálculo Fracionário, conhecido também como cálculo de ordem não-inteira, assume um papel de destaque. São vários os problemas que quando descritos em termos de equações diferenciais fracionárias fornecem uma descrição mais apropriada do que a respectiva equação de ordem inteira (Camargo & Oliveira, 2015; Podlubny, 1999; Kuroda et al., 2016; Tavoni et al., 2015a,b; Kuroda et al., 2015b,a).

1.2 Cálculo Fracionário

O assim chamado Cálculo Fracionário, que é o ramo da matemática que estuda integrais e derivadas de ordem não-inteira, teve como marco de sua origem em uma troca de correspondências entre L'Hopital e Leibniz no dia 30 de Setembro de 1695. O Cálculo Fracionário deu origem à modelagem fracionária, neste trabalho essa tal modelagem consiste em considerar derivadas de ordem não-inteira em equações diferenciais que descrevem um determinado fenômeno. Por isso, a derivada fracionária acaba sendo uma generalização da derivada de ordem inteira, generalização esta que tem se mostrado conveniente para descrever a evolução temporal de alguns fenômenos.

Existem várias definições para a derivada fracionária, mas neste trabalho utilizaremos a derivada de Caputo, por esta permitir especificar condições iniciais não-homogêneas, caso se deseje, pois ela apenas requer que as condições iniciais sejam dadas em termos das derivadas inteiras das funções desconhecidas, as quais tem significado físico claro (Deng, 2007).

No âmbito do Cálculo Fracionário, vamos utilizar a transformada de Laplace para resolver as equações de estudo de forma analítica e o método “Multi-Step Generalized Differential Transform Method” para resolver sistemas de equações não-lineares de ordem fracionária. Apresentaremos também as definições de propriedades das funções especiais do cálculo de ordem não-inteira, como as Funções Gama, Beta, Mittag-Leffler e de Gel'fand-Shilov. Assim como a função exponencial de base e se destaca no cálculo de ordem inteira, as funções especiais se destacam no Cálculo

Fracionário.

1.3 Dinâmica Tumoral

A palavra câncer vem do grego *karkínos*, que significa “caranguejo”. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) desempenha papel chave na angiogênese tumoral, estimulando a proliferação, migração e sobrevivência das células endoteliais. (Capp et al., 2009).

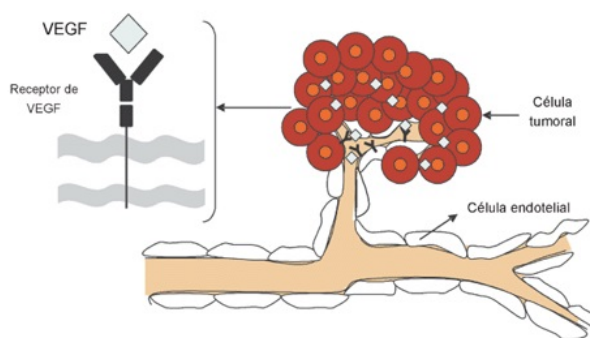


Figura 1 - Ação do VEGF na neoformação vascular tumoral. Figura extraída de: http://bioqdocancer.blogspot.com.br/2011/12/angiogenese-tumoral_05.html; acessada em 07 out. 2015.

Embora a matemática tenha se mostrado importante em biologia populacional e em epidemiologia (Murray, 2002), parecia pura imaginação aplicá-la ao estudo de câncer (Mackenzie, 2004). Atualmente, no entanto, a modelagem matemática em câncer é uma linha de pesquisa em pleno desenvolvimento que permite descrever os mecanismos de surgimento e tratamento da doença (Martin & Teo, 1993; Pillis & Radunskaya, 2001, 2006; Pillis et al., 2007; Diefenbach et al., 2001; Dudley et al., 2002; Martin et al., 2015).

O número de casos de câncer tem aumentado de maneira considerável em todo o mundo, principalmente a partir do século passado, configurando-se como um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial. A frequência de

distribuição dos diferentes tipos de câncer apresenta-se variável em função das características de cada região, o que enfatiza a necessidade do estudo das variações geográficas nos padrões desta doença, para seu adequado monitoramento e controle (Guerra et al., 2005). A Organização Mundial da Saúde (OMS) fez uma projeção de 27 milhões de novos casos de câncer para o ano de 2030 em todo o mundo, e 17 milhões de mortes pela doença. Os países em desenvolvimento serão os mais afetados, entre eles o Brasil (Stewart & Wild, 2014).

Assim, muitos estudos são voltados para o tratamento de câncer, dentre eles está o tratamento quimioterápico. A quimioterapia antineoplásica consiste no emprego de substâncias químicas, isoladas ou em combinação (poliquimioterapia), com o objetivo de tratar neoplasias malignas¹ (Brasil, 2008). A maioria dos agentes anti-neoplásicos atuam de forma não específica, afetando células malignas e benignas. Os medicamentos agem interferindo com outras funções bioquímicas celulares vitais, por atuarem indistintamente no tumor e tecidos normais de proliferação rápida, como o sistema hematopoético e as mucosas, o que obriga a interrupção periódica do tratamento para a recuperação do paciente. No entanto, há situações nas quais o medicamento é infundido ininterruptamente por alguns dias (Baxter, Genuxal (ciclofosfamida), 2005).

Neste trabalho pretendemos mostrar mais um dos resultados adquiridos quando o Cálculo Fracionário é aplicado em Biomatemática. Diversos trabalhos nacionais e internacionais serviram como inspiração e investigação do problema em específico, dentre eles estão:

- Magin (2004): Fractional Calculus in Bioengineering;
- Ding & Ye (2009): A fractional-order differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells;
- Gokdogan et al. (2011): Solving a fractional-order model of HIV infection of

¹Neoplasia, também denominada tumor, consiste na proliferação celular não controlada pelo organismo.

CD4+ T cells;

- El-Sayed et al. (2009): On the Solutions of Time-fractional Bacterial Chemotaxis in a Diffusion Gradient Chamber;
- Arafa et al. (2016): Stability analysis of fractional-order HIV infection of CD4+ T cells with numerical solutions;
- Debnath (2003): Recent Applications of Fractional Calculus to Science and Engineering;
- Gutiérrez et al. (2010): Fractional-order calculus: Basic concepts and engineering applications;
- Freihat & Momani (2012): Application of Multistep Generalized Differential Transform Method for the Solutions of the Fractional-Order Chua's System;
- Li et al. (2010): Exact Solution of Impulse Response to a Class of Fractional Oscillators and Its Stability;
- Ozalp & Demirci (2011): A fractional-order SEIR model with vertical transmission;
- Arshad et al. (2015): Dynamical Study of Fractional-Order Tumor Model;
- Zeb et al. (2013): Analytic numeric solution for SIRC epidemic model on fractional-order;
- Varalta et al. (2014): A prelude of Fractional Calculus applied to Tumor Dynamics.

No capítulo 2 mencionaremos a evolução do Cálculo Fracionário. No capítulo 3 exibiremos as definições e algumas propriedades das funções especiais. No Capítulo 4 e 5 estudaremos o conceito de integral e derivada fracionária respectivamente. No capítulo 6 mostraremos o método de resolução utilizado para encontrar

as soluções de equações diferenciais de ordem fracionária. E finalmente no capítulo 7, estudaremos a modelagem fracionária aplicada em dinâmica tumoral seguido dos resultados obtidos para o nosso problema em específico.

2 ASPECTOS HISTÓRICOS DO CÁLCULO FRACIONÁRIO

Segundo Camargo & Oliveira (2015), o Cálculo Fracionário (ramo da matemática que estuda integrais e derivadas de ordem não-inteira), mais especificamente, o significado da derivada $\frac{d^n f(x)}{dx^n}$ quando n não for inteiro, teve origem em 30 de setembro de 1695 quando L'Hôpital envia uma carta a seu amigo Leibniz perguntando o significado da derivada quando n fosse igual a $1/2$. Leibniz afirma que $d^{\frac{1}{2}}x$ é igual a $x\sqrt{dx} : x$. Não se sabe ao certo o sentido desta resposta, pois Leibniz foi sucinto no desenvolvimento desta questão.

Muitos autores colaboraram para o desenvolvimento do Cálculo Fracionário, dentre os quais destacamos (Sonin, 1869; Laurent, 1884; Heaviside, 1892; Mittag-Leffler, 1903; Wiman, 1905; Prabhakar, 1971; Erdélyi, 1974; Oldham & Spanier, 1974; Bagley, 1986; McBride & Roach, 1986; Camargo, 2005; Shukla & Prajapati, 2007; Camargo, 2009; Dos Santos et al., 2012; Salin & Faraj, 2012; Khan & Ahmed, 2013; Teodoro, 2014; Miller & Ross, 2015; Camargo & Oliveira, 2015); ²:

- Euler, 1730, sugeriu o auxílio de interpolações na derivada;
- Lagrange, 1772, contribuiu de maneira indireta para o Cálculo Fracionário, desenvolvendo a lei dos expoentes;
- Laplace, 1812, definiu a derivada fracionária em termos de uma integral;
- Lacroix, 1819, desenvolveu o primeiro texto científico envolvendo as derivadas de ordem fracionária;

²Trabalhos utilizados para coletar as informações históricas

- Fourier, 1822, teve seu estudo baseado em termos de uma integral, conhecida hoje como a representação integral de Fourier;
- Abel, 1823, primeiro pesquisador a encontrar uma aplicação para o Cálculo Fracionário, quando o aplicou à resolução de uma equação integral que surge na formulação do chamado *problema da tautócrona*³;
- Liouville, 1832, a partir das contribuições de Abel e Fourier, Liouville foi o autor do primeiro grande estudo do Cálculo Fracionário;
- Willian Center, 1850, estudou o fato da derivada fracionária de uma constante em alguns casos não ser nula, feita por Lacroix;
- Sonin, 1869, utilizou a fórmula integral de Cauchy envolvendo a derivada de ordem n , trabalho ligado a assim chamada definição de Riemann-Liouville;
- Laurent, 1878, também se baseou na fórmula integral de Cauchy, no entanto, utilizou um contorno aberto, conduzindo sua definição para a integral de ordem arbitrária ν ;
- A resposta de Leibniz ao seu amigo L'Hôpital em 30 de setembro de 1695, somada à contribuição de inúmeros brilhantes matemáticos como Euler, Lagrange, Laplace, Fourier, Abel, Heaviside, Liouville, entre outros, levaram às primeiras definições de derivadas e integrais de ordens não-inteiras, que no final do século XIX, devido primordialmente às definições propostas por Riemann-Liouville e Grunwald-Letnikov, pareciam estar completas;
- Oliver Heaviside, 1892, publicou uma grande quantidade de artigos dedicados à resolução de equações diferenciais lineares via operadores generalizados. A validade do resultado obtido foi posteriormente comprovada utilizando a definição de Riemann-Liouville;

³Busca determinar a equação da trajetória percorrida por uma partícula que desliza sob ação da gravidade ao longo de uma curva sem atrito, de modo que o tempo de descida seja independentemente do ponto de partida.

- Riemann-Liouville, final do século XIX, as definições de derivadas e integrais de ordens não-inteiras pareciam estar completas;
- Mittag-Leffler, 1903, introduziu a clássica função de Mittag-Leffler de um parâmetro complexo, desempenha um papel fundamental na solução de equações diferenciais fracionárias;
- Wiman, 1905, definiu a função de Mittag-Leffler com dois parâmetros;
 - Prabhakar, 1971, definiu a função de Mittag-Leffler com três parâmetros;
 - Shukla e Prajapati, 2007, definiram a função de Mittag-Leffler com quatro parâmetros;
 - Salim e Faraj, 2012, definiram a função de Mittag-Leffler com seis parâmetros;
 - Khane e Ahmed, 2013, definiram a função de Mittag-Leffler com cinco parâmetros⁴;
- Caputo, 1969, propôs uma nova definição para a derivada de ordem fracionária;
- 1974, foi realizado o primeiro congresso internacional sobre Cálculo Fracionário na University of New Haven;
 - 1984, realizado o segundo congresso internacional na University of Strathclyde, na Escócia.
- Anos 80, o Japão foi responsável por grandes avanços teóricos no estudo de equações diferenciais de ordem não-inteira e aplicações.
- Ricieri, 1993, primeiro a mencionar a derivada fracionária em termos de divulgação no Brasil.

⁴A função de Mittag-Leffler de n parâmetros, com $n \leq 6$, é uma generalização da função de Mittag-Leffler de $n-1$, $n-2$, ... e 1 parâmetro, sendo a função de um parâmetro uma generalização da função exponencial.

- 1995 até 2005

Foram criados alguns periódicos internacionais dedicados à teoria do Cálculo Fracionário, são eles: *Journal of Fractional Calculus* (Editor: Nishimoto), a partir de 1992, *Fractional Calculus and Applied Analysis* (Editor: Kiryakova) e a partir de 1998, *Fractional Dynamic Systems* (Editores: J. Pecarié Y. Zhou). No período de 1975 até o ano 2000, mais ou menos 600 artigos relativos ao Cálculo Fracionário foram publicados.

- A partir de 2005

Com o desenvolvimento da tecnologia e do cálculo fracionário, a partir de 2010 surgiram o FRACALMO (FRActional CALculus MOdelling), *Journal of Fractional Calculus and Applications* e o *Fractional Differential Calculus*.

Merecem ser destacados alguns eventos relacionados ao cálculo fracionário, a saber: 2014 Fractional Calculus Day, na Universidade da Califórnia, uma série de workshops encabeçados por Y. Q. Chen, um braço do *Applied Fractional Calculus and the Fourth Applied Fractional Calculus* e a *International Conference on Fractional Differentiation and its Applications'14*, realizado na Catânia, Itália onde foram condecorados vários pesquisadores cujas comendas levam o nome de vários autores envolvidos com o cálculo fracionário. Destacam-se os prêmios e os respectivos premiados, a saber: Prêmio Mittag-Leffler (F. Mainardi); Prêmio Riemann-Liouville (M. M. Meerschaert, I. Podlubny, J. C. Trigeassou, N. Maamri e A. Oustaloup); Prêmio Grunwald-Letnikov (R. Garra e I. Ali); Prêmio de divulgação (J. A. Tenreiro Machado) e Prêmio Anatoly A. Kilbas (Y. Luchko, J. J. Trujillo, (grupos) B. B. Jakovljevic, Z. D. Jelicic, M. R. Rapaic e T. B. Sekara; R. K. Gazikov, A. A. Kasatkin e S. Y. Lukashchuck). Enquanto isso, no Brasil, mais especificamente em Campinas, emerge o primeiro estudo envolvendo explicitamente a função de Mittag-Leffler.

Em 2008, D. Castro Rosendo, orientado pelo professor E. Capelas de Oliveira, publica sua dissertação de mestrado (Rosendo, 2008). Provavelmente é a pri-

meira dissertação, em língua portuguesa, dedicada quase que exclusivamente ao Cálculo Fracionário, apresentada no Brasil.

Em março de 2009, R. Figueiredo de Camargo, publica sua tese de doutorado, (Camargo, 2009), orientado pelo professor E. Capelas de Oliveira e coorientado pelo professor Ary O. Chiacchio, o primeiro texto escrito em português a fazer um estudo completo sobre as integrais e derivadas de ordem arbitrárias, apresentado no Brasil. Este trabalho ganhou menção honrosa da Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional, em seu prêmio de Teses de Doutorado do ano de 2009.

Na cidade de Bauru em 2012, estado de São Paulo, ocorre o I Minisimpósio dedicado exclusivamente ao cálculo fracionário (Congresso de Matemática Aplicada da Região Sudeste).

Foram implementados no software Wolfram Mathematica (Sistema definitivo para computação técnica moderna) as funções de Mittag-Leffler de um e dois parâmetros.

Mais recentemente, em 2015, R. F. Camargo e E. C. Oliveira, publicaram o livro Cálculo Fracionário (Camargo & Oliveira, 2015).

Atualmente, diversos trabalhos do Cálculo Fracionário são aplicados em medicina, biologia, engenharia e biometria, dentre eles podemos citar: Magin (2004); Ding & Ye (2009); Gokdogan et al. (2011); El-Sayed et al. (2009); Arafa et al. (2016); Debnath (2003); Gutiérrez et al. (2010); Freihat & Momani (2012); Li et al. (2010); Ozalp & Demirci (2011); Arshad et al. (2015); Zeb et al. (2013); Kuroda et al. (2016); Tavoni et al. (2015a); Kuroda et al. (2015b,a); Varalta et al. (2014).

Na referende carta enviada a Leibniz existe a seguinte citação: “Isso vai levar a um paradoxo, a partir do qual um dia consequências úteis serão extraídos” (Ross, 1977), esta frase nos remete ao desenvolvimento histórico do uso do

Cálculo Fracionário, principalmente quando nos referimos a este trabalho, cálculo de ordem não-inteira aplicada em dinâmica tumoral.

Embora seja praticamente tão antigo quanto o cálculo usual, o Cálculo Fracionário é considerado uma teoria recente e de grande aplicabilidade. Muitos cientistas contribuíram com seus estudos no desenvolvimento desta teoria, em especial as definições de Riemann-Liouville e Mittag-Leffler. As integrais e derivadas fracionárias abordadas nos próximos capítulos são de grande importância no desenvolvimento deste trabalho, uma vez que são teorias fundamentais na compreensão do cálculo de ordem não-inteira.

3 FUNÇÕES ESPECIAIS

O objetivo deste capítulo é apresentar as funções inerentes ao Cálculo Fracionário, assim como alguns teoremas, propriedades e suas respectivas transformadas de Laplace. Dentre as principais, destacamos as funções Gama, Beta, Gel'fand-Shilov, de suma importância para a definição de integral fracionária e a conhecida rainha das funções especiais e do cálculo fracionário, a função de Mittag-Leffler, generalização fracionária da função exponencial.

Definição 1 *Seja $f(t) : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$, a transformada de Laplace de $f(t)$, denotada por $F(s)$ ou $\mathcal{L}[f(t)]$, é representada pela seguinte integral imprópria,*

$$F(s) = \mathcal{L}[f(t)] = \int_0^{\infty} e^{-st} f(t) dt. \quad (1)$$

3.1 Função Gama

Para o estudo do Cálculo Fracionário, em especial da função de Mittag-Leffler, faz-se necessário estudar a Função Gama de Euler de segunda espécie, $\Gamma(z)$, assim como algumas de suas propriedades, já que as funções de Mittag-Leffler são definidas através de uma série de potências envolvendo tal função (Teodoro, 2014; Oliveira, 2005).

Definição 2 *A Função Gama é definida pela seguinte integral imprópria:*

$$\Gamma(z) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{z-1} dt. \quad (2)$$

com $Re(z) > 0$ a integral converge.

Propriedade 1 *Segue da definição que*

$$\Gamma(z + 1) = z\Gamma(z). \quad (3)$$

Como $\Gamma(1) = 1$, para $n \in \mathbb{N}$, podemos escrever

$$\Gamma(n + 1) = n!. \quad (4)$$

A Função Gama é considerada uma das funções especiais mais importantes da Física Matemática. Como vimos anteriormente, a Função Gama é definida por uma integral imprópria, cujo domínio é o conjunto dos números reais, com exceção dos números inteiros negativos e do zero como podemos ver na Figura 2, devido à não-convergência da integral (Grigoletto, 2014).

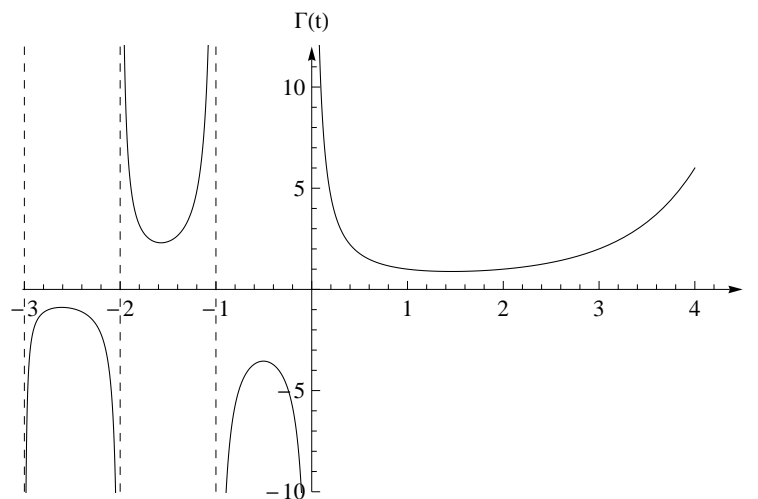


Figura 2 - Gráfico da função $\Gamma(t)$, para valores reais.

3.2 Função Beta

Enquanto Euler estudava a Função Gama, descobriu outra função conhecida como primeira integral de Euler, denominada Função Beta (Grigoletto, 2014).

Definição 3 *Sejam $Re(p) > 0$ e $Re(q) > 0$, a Função Beta, $B(p, q)$, é definida como*

$$B(p, q) = \int_0^1 t^{p-1}(1-t)^{q-1} dt. \quad (5)$$

Para obter uma forma alternativa da Função Beta, basta fazer a seguinte mudança de variável $t = \cos^2(\theta)$,

$$B(p, q) = 2 \int_0^{\frac{\pi}{2}} \cos^{2p-1}(\theta) \sen^{2q-1}(\theta) d\theta. \quad (6)$$

Ou então, podemos tomar $t = \sen^2(\theta)$,

$$B(p, q) = 2 \int_0^{\frac{\pi}{2}} \sen^{2p-1}(\theta) \cos^{2q-1}(\theta) d\theta. \quad (7)$$

Propriedade 2 *Pela definição da Função Beta e com a mudança de variável $t = 1 - t$,*

$$B(p, q) = B(q, p). \quad (8)$$

Podemos relacionar as funções Beta e Gama da seguinte maneira (Camargo, 2009)

$$B(p, q) = \frac{\Gamma(p)\Gamma(q)}{\Gamma(p+q)}. \quad (9)$$

3.3 Função de Mittag-Leffler

A função de Mittag-Leffler desempenha um papel fundamental no estudo de equações diferenciais de ordem não-inteira (Camargo, 2009; Camargo & Oliveira, 2015). Assim como a função exponencial de base e é solução de equações diferenciais lineares com coeficientes constantes, a função de Mittag-Leffler é solução de equações diferenciais fracionárias lineares com coeficientes constantes (Teodoro, 2014). Ela é uma generalização “fracionária” da função exponencial, conforme veremos mais adiante no capítulo de derivadas fracionárias.

3.3.1 Função de Mittag-Leffler de Um Parâmetro

A função definida por Mittag-Leffler, $E_\alpha(x)$, depende apenas de um parâmetro, sendo possível uma generalização da função exponencial de base e . Definida em 1903, trata-se de uma função complexa com dependência de um parâmetro complexo (Mittag-Leffler, 1903; Wiman, 1905).

Definição 4 (*Função de Mittag-Leffler de um parâmetro*). *A função de Mittag-Leffler é dada pela série*

$$E_\alpha(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{\Gamma(1 + \alpha k)}, \quad \text{com } \alpha \in \mathbb{C} \text{ e } \operatorname{Re}(\alpha) > 0. \quad (10)$$

Podemos verificar que a função de Mittag-Leffler de um parâmetro, equação (10), $E_\alpha(x)$, realmente é uma generalização da função exponencial: basta tomar $\alpha = 1$,

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

A seguir, mostraremos a representação gráfica na função de Mittag-Leffler, $E_\alpha(x)$, para diferentes valores de α , Figura 3 e 4.

Casos particulares

Apresentaremos alguns exemplos da função de Mittag-Leffler de um parâmetro.

$$\text{i) } E_\alpha(0) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{0^k}{\Gamma(\alpha k + 1)} = \frac{1}{\Gamma(1)} + \frac{0}{\Gamma(\alpha + 1)} + \frac{0}{\Gamma(2\alpha + 1)} + \dots = 1.$$

ii) $E_0(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{\Gamma(0k + 1)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{\Gamma(1)} = \sum_{k=0}^{\infty} x^k$, cuja soma é uma série geométrica igual a $\frac{1}{1-x}$, para $|x| < 1$.

$$\text{iii) } E_2(x^2) = \frac{E_1(x) + E_1(-x)}{2} = \frac{\sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{\Gamma(k+1)} + \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-x)^k}{\Gamma(k+1)}}{2} = \frac{e^x + e^{-x}}{2} = \cosh(x).$$

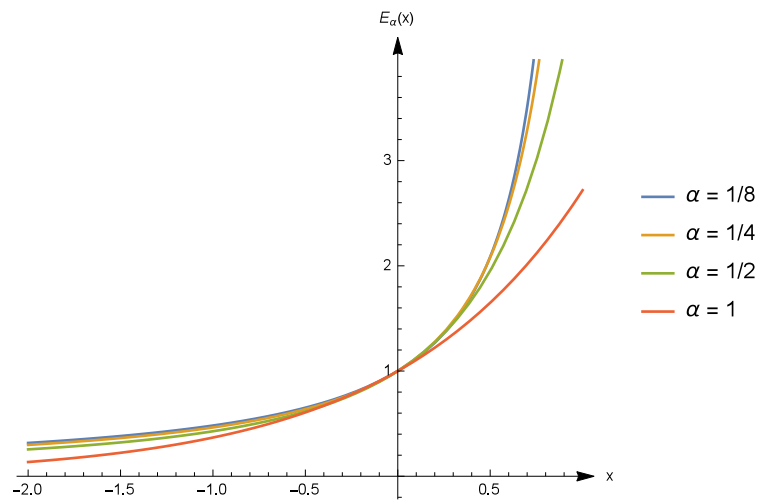


Figura 3 - Gráfico da função de Mittag-Leffler, $E_\alpha(x)$, para $0 < \alpha \leq 1$.

3.3.2 Função de Mittag-Leffler de Dois Parâmetros

Em 1905, Wiman introduziu uma generalização da função de Mittag-Leffler de um parâmetro (Wiman, 1905).

Definição 5 (*Função de Mittag-Leffler de dois parâmetros*). A função de Mittag-Leffler de dois parâmetros é representada pela série (Teodoro, 2014)

$$E_{\alpha,\beta}(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{\Gamma(\beta + \alpha k)}, \quad \text{com } \alpha, \beta \in \mathbb{C}, \operatorname{Re}(\alpha) > 0 \text{ e } \operatorname{Re}(\beta) > 0. \quad (11)$$

Podemos verificar que a função de Mittag-Leffler de dois parâmetros na equação (11), $E_{\alpha,\beta}(x)$, realmente é uma generalização da função de Mittag-Leffler de um parâmetro na equação (10), basta tomar $\beta = 1$,

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

Teorema 1 *Seja $\alpha \in \mathbb{C}$ com $\operatorname{Re}(\alpha) > 0$, temos que*

$$E_{\alpha,\alpha+1}(-x^\alpha) = \frac{1 - E_\alpha(-x^\alpha)}{x^\alpha}. \quad (12)$$

Casos particulares

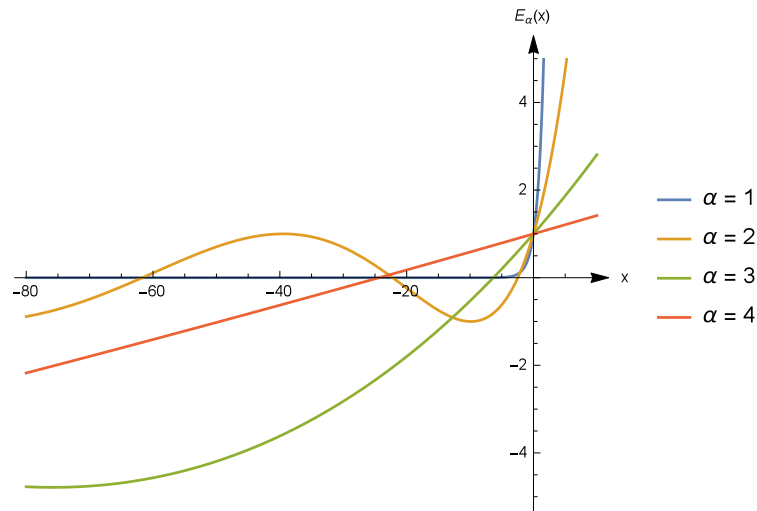


Figura 4 - Gráficos da função de Mittag-Leffler, $E_\alpha(x)$, para $\alpha = 1, 2, 3, 4$.

Apresentaremos alguns exemplos da função de Mittag-Leffler de dois parâmetros (Teodoro, 2014).

i) Seja $\alpha = 1$ e $\beta = 2$ em $E_{\alpha,\beta}(x)$,

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

ii) Seja $\alpha = 1$ e $\beta = 3$ em $E_{\alpha,\beta}(x)$,

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

iii) Seja $\alpha = 2$ e $\beta = 1$ em $E_{\alpha,\beta}(-x^2)$,

$$E_{2,1}(-x^2) = \cos(x).$$

iv) Seja $\alpha = 2$ e $\beta = 2$ em $E_{\alpha,\beta}(-x^2)$,

$$E_{2,2}(-x^2) = \frac{\text{sen}(x)}{x}.$$

v) Seja $\alpha = 2$ e $\beta = 1$ em $E_{\alpha,\beta}(x^2)$,

$$E_{2,1}(x^2) = \cosh(x).$$

vi) Seja $\alpha = 2$ e $\beta = 2$ em $E_{\alpha,\beta}(x^2)$,

$$\begin{aligned} E_{2,2}(x^2) &= \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^{2k}}{\Gamma(2k+2)}, \\ &= \frac{1}{x} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^{2k+1}}{(2k+1)!}, \\ &= \frac{\sinh(x)}{x}. \end{aligned}$$

Veja na Figura 5 e 6 a representação gráfica dos exemplos vistos anteriormente,

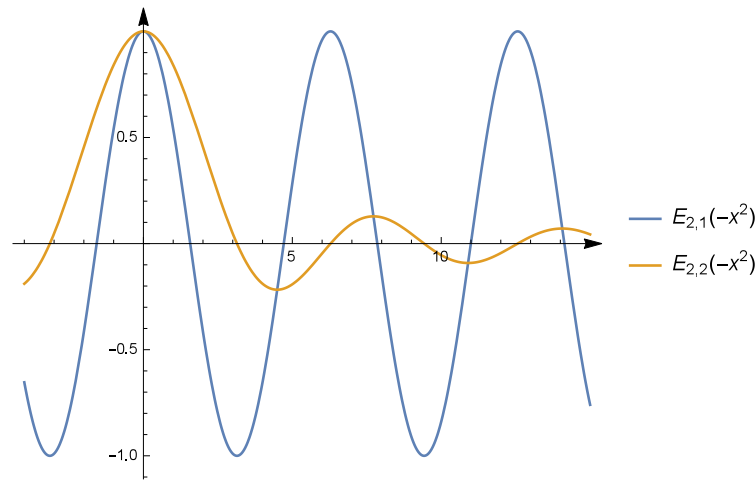


Figura 5 - Gráficos da função de Mittag-Leffler de dois parâmetros, $E_{\alpha,\beta}(-x^2)$, para $\alpha = 2$ e $\beta = 1, 2$.

Iremos calcular as transformadas de Laplace envolvendo as funções de Mittag-Leffler de um e dois parâmetros, respectivamente, que é fundamental para usarmos neste trabalho a metodologia da transformada de Laplace inversa e para obter a solução de uma equação fracionária Varalta (2014). As transformadas são:

$$\mathcal{L}[E_{\alpha}(\lambda t^{\alpha})] = \frac{s^{\alpha-1}}{s^{\alpha} - \lambda}. \quad (13)$$

$$\mathcal{L}[t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(\lambda t^{\alpha})] = \frac{s^{\alpha-\beta}}{s^{\alpha} - \lambda}. \quad (14)$$

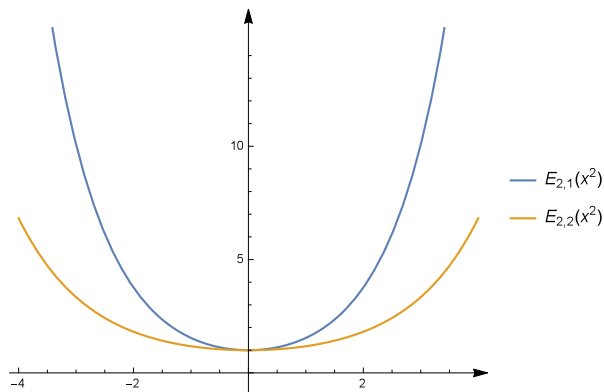


Figura 6 - Gráficos da função de Mittag-Leffler de dois parâmetros, $E_{\alpha,\beta}(x^2)$, para $\alpha = 2$ e $\beta = 1, 2$.

3.4 Função Gel'fand-Shilov

Iremos apresentar nesta seção a função de Gel'fand-Shilov, que é fundamental na introdução da integral fracionária⁵ (Varalta, 2014; Mainardi, 2010).

Definição 6 *Definimos a função de Gel'fand-Shilov de ordem ν (não-inteiro), como:*

$$\phi_\nu(t) = \begin{cases} \frac{t^{\nu-1}}{\Gamma(\nu)} & \text{se } t \geq 0 \\ 0 & \text{se } t < 0. \end{cases} \quad (15)$$

Apresentaremos agora os gráficos da função Gel'fand-Shilov em três intervalos distintos em que há mudança de monotonicidade e de concavidade quando variamos ν , na Figura 7 temos $0 < \nu < 1$, na Figura 8 temos $1 < \nu < 2$ e na Figura 9 temos $2 < \nu < 3$.

Aplicando a transformada de Laplace na função de Gel'fand-Shilov temos que,

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

⁵A integral fracionária será estudada no próximo capítulo.

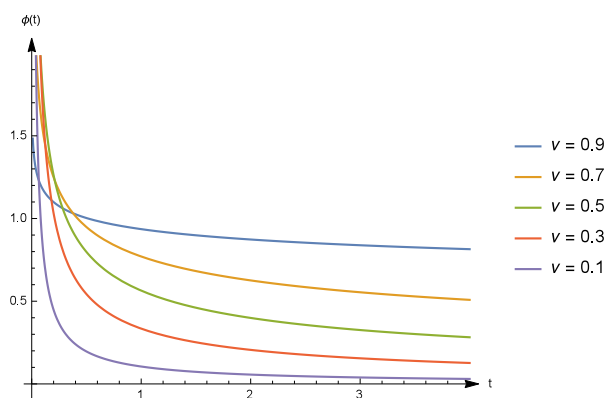


Figura 7 - Gráficos da função ϕ_ν , para $0 < \nu < 1$.

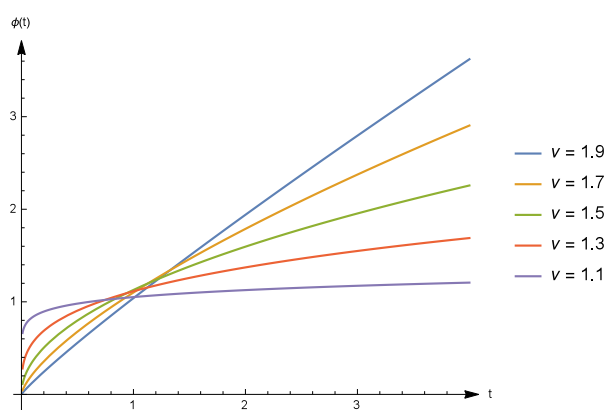


Figura 8 - Gráficos da função ϕ_ν , para $1 < \nu < 2$.

Nos próximos capítulos definiremos a integração e derivação fracionária, teorias fundamentais do cálculo fracionário, juntamente com suas respectivas transformadas de Laplace.

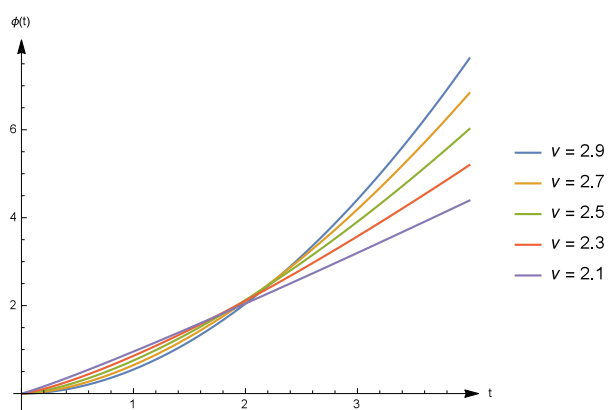


Figura 9 - Gráfico da função ϕ_ν , para $2 < \nu < 3$.

4 INTEGRAL FRACIONÁRIA

Nos capítulos anteriores discutimos alguns aspectos históricos e algumas funções vinculadas ao Cálculo Fracionário. A partir deste capítulo iremos dar um enfoque no estudo de teorias advindas do Cálculo Fracionário. Começando com a integração fracionária de Riemann-Liouville e aplicações. Realizaremos o mesmo processo de estudo no capítulo de derivação fracionária (Oliveira & Machado, 2014; Mainardi, 2010; Camargo, 2009; Varalta, 2014; Teodoro, 2014; Camargo & Oliveira, 2015).

Definiremos o operador integral I para definir a integral de ordem inteira, assim, o operador I^n , com $n \in \mathbb{N}$, representa a n -ésima repetição da integral⁶,

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

com isso

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

Fazendo a generalização, definimos o operador I^n ,

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

Lema 1 *Se G é uma função integrável em $[c, b] \times [c, b]$, com $c < x < b$, então temos que (Varalta, 2014):*

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

Se $G(x_1, t) = f(t)$ temos que

$$\int_c^x \int_c^{x_1} f(t)dx_1 dt = \int_c^x \int_t^x f(t)dt dx_1. \quad (16)$$

⁶Definimos $I^0 f(t) = f(t)$.

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

Teorema 2 *Seja $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ integrável. A integral de ordem $n \in \mathbb{N}$ é dada por (Camargo, 2009; Varalta, 2014),*

$$I^n f(t) = \phi_n(t) * f(t) = \int_0^t \phi_n(t - \tau) f(\tau) d\tau = \int_0^t \frac{(t - \tau)^{n-1}}{(n-1)!} f(\tau) d\tau, \quad (17)$$

sendo $\phi_n(t)$ a função de Gel'fand-Shilov de parâmetro $n \in \mathbb{N}$ (??).

Definição 7 *A integral fracionária de Riemann-Liouville de ordem ν de uma função f é definida como,*

$$I^\nu f(t) = \phi_\nu(t) * f(t) = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_0^t f(\tau) (t - \tau)^{\nu-1} d\tau, \quad (18)$$

sendo $Re(\nu) > 0$ e $t > 0$.

Note que a escolha do limite inferior da integral da equação anterior é arbitrária. De fato, existem outras definições para o operador integral fracionário, dentre as quais destacamos as seguintes:

1)

$${}_c I_t^\nu f(t) = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_c^t (t - \tau)^{\nu-1} f(\tau) d\tau.$$

2)

$${}_{-\infty} I_x^\nu f(t) = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_{-\infty}^t (t - \tau)^{\nu-1} f(\tau) d\tau.$$

3)

$${}_0 I_t^\nu f(t) = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_0^t (t - \tau)^{\nu-1} f(\tau) d\tau.$$

Por conveniência, neste trabalho vamos utilizar apenas a definição ${}_0 I_t^\nu f(t)$, e por isso vamos utilizar a notação simplificada $I^\nu f(t)$.

Exemplo 1 *Pela definição da integral fracionária de Riemann-Liouville na equação (18) e, sendo $f(t) = t^\mu$, temos que*

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

Com a mudança de variável $u = \frac{\tau}{t}$, segue que

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

Pela definição da função Beta na equação (5) e a relação existente entre as funções Beta e Gama dada em (9), temos

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

Portanto,

$$I^\nu t^\mu = \frac{\Gamma(\mu+1)}{\Gamma(\mu+\nu+1)} t^{\mu+\nu}. \quad (19)$$

4.0.1 Transformada de Laplace da Integral Fracionária de Riemann-Liouville

Pela equação (18), segue que a transformada de Laplace da integral fracionária de Riemann-Liouville de ordem ν de uma função f , é

$$\mathcal{L}[I^\nu f(t)] = \mathcal{L}[\phi_\nu(t) * f(t)] = \mathcal{L}[\phi_\nu(t)] \mathcal{L}[f(t)],$$

Pela definição da transformada de Laplace, da função Gel'fand-Shilov de ordem ν não inteira, equação (15), e realizando a mudança de variável $st = a$, temos

$$\begin{aligned}
\mathcal{L}[I^\nu f(t)] &= \mathcal{L}[f(t)] \int_0^\infty e^{-st} \frac{t^{\nu-1}}{\Gamma(\nu)} dt \\
&= \frac{\mathcal{L}[f(t)]}{\Gamma(\nu)} \int_0^\infty e^{-st} t^{\nu-1} dt \\
&= \frac{\mathcal{L}[f(t)]}{\Gamma(\nu)} \int_0^\infty e^{-a} \left(\frac{a}{s}\right)^{\nu-1} \frac{da}{s} \\
&= \frac{\mathcal{L}[f(t)]}{\Gamma(\nu)} \int_0^\infty \frac{a^{\nu-1}}{s^\nu} e^{-a} da \\
&= \frac{\mathcal{L}[f(t)] s^{-\nu}}{\Gamma(\nu)} \int_0^\infty e^{-a} a^{\nu-1} da \\
&= \frac{\mathcal{L}[f(t)] s^{-\nu}}{\Gamma(\nu)} \Gamma(\nu) \\
&= \mathcal{L}[f(t)] s^{-\nu} \\
&= \frac{\mathcal{L}[f(t)]}{s^\nu}.
\end{aligned}$$

Portanto, a transformada de Laplace da integral fracionária de Riemann-Liouville de ordem ν de uma função f é

$$\mathcal{L}[I^\nu f(t)] = \frac{\mathcal{L}[f(t)]}{s^\nu}. \quad (20)$$

Consequentemente, a transformada de Laplace inversa é dada por

$$\mathcal{L}^{-1} \left[\frac{\mathcal{L}[f(t)]}{s^\nu} \right] = I^\nu f(t).$$

5 DERIVADAS FRACIONÁRIAS

No capítulo anterior apresentamos a integração fracionária de Riemann-Liouville e sua transformada de Laplace. Nas próximas seções mostraremos o operador diferencial D^n , sendo $D = \frac{d}{dx}$ e n um número natural. Se houver a troca de n por ν , com $Re(\nu) > 0$, este operador passa a ser um operador diferencial fracionário, D^ν . Mostraremos então duas definições para este operador, Riemann-Liouville e Caputo. Em seguida discutiremos as diferenças e semelhanças entre essas duas definições, pois uma boa escolha do operador diferencial fracionário implica no sucesso da aplicação do Cálculo Fracionário (Oliveira & Machado, 2014; Mainardi, 2010; Camargo, 2009; Varalta, 2014; Teodoro, 2014; Ortigueira & Machado, 2015; Camargo & Oliveira, 2015). Como fizemos no capítulo anterior, calcularemos a transformada de Laplace da derivada fracionária segundo Riemann-Liouville e segundo Caputo.

5.1 Derivada Fracionária de Riemann-Liouville

Definição 8 *Sejam $\beta \in \mathbb{C}$ com $Re(\beta) > 0$ e n o menor inteiro maior que $n - 1 < Re(\beta) \leq n$. A derivada fracionária segundo Riemann-Liouville de ordem β de $f(t)$, para $t > 0$ é definida como*

$${}_0D_t^\beta f(t) = D^n[I^{n-\beta}f(t)] = D^n[\phi_{n-\beta}(t) * f(t)], \quad (21)$$

sendo D^n a derivada de ordem inteira n e $I^{n-\beta}$ a integral fracionária de Riemann-Liouville de ordem $n - \beta$ definida em (18).

Observação: Pela definição anterior e pela definição de I^0 temos para $\beta \in \mathbb{N}$ que,

$${}_0D_t^\beta f(t) = D^n[I^{n-\beta}f(t)] = D^n[I^0f(t)] = D^n f(t),$$

pois como $n - 1 < \operatorname{Re}(\beta) \leq n$ e $\beta \in \mathbb{N}$, temos que $\beta = n$.

Assim,

$${}_0D_t^\beta f(t) = \frac{1}{\Gamma(n - \beta)} \frac{d^n}{dt^n} \int_0^t \frac{f(\tau)}{(t - \tau)^{-n+\beta+1}} d\tau, \quad (22)$$

se $0 < \operatorname{Re}(\nu) \leq 1$.

Observação: Sendo $n \in \mathbb{N}$, temos que

$${}_0D_t^n I^n f(t) = f(t).$$

No entanto, ${}_0D_t^n$ não é o operador inverso à direita de I^n . De fato (Gorenflo & Mainardi, 2008),

$$I^n {}_0D_t^n f(t) = f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0^+) \frac{t^k}{k!}, t > 0.$$

Desta maneira, a derivada fracionária de ordem $\beta > 0$ segundo Riemann-Liouville também foi definida como sendo a operação inversa à esquerda da integral fracionária, ou seja, sendo I_d o operador identidade,

$${}_0D_t^\beta I^\beta = I_d.$$

Exemplo 2 *Cálculo da derivada fracionária de ordem β segundo Riemann-Liouville da função $f(t) = t^\mu$, com $\mu > -1$.*

Pela definição da derivada fracionária na equação (21), sendo $\nu = n - \beta$ temos

$${}_0D_t^\beta t^\mu = D^n[I^\nu t^\mu].$$

Vimos no exemplo de integral fracionária, equação (19),

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

Assim, segue que

$$\begin{aligned}
{}_0D_x^\beta t^\mu &= D^n[I^\nu t^\mu] \\
&= D^n \left[\frac{\Gamma(\mu+1)}{\Gamma(\mu+\nu+1)} t^{\mu+\nu} \right] \\
&= \frac{\Gamma(\mu+1)}{\Gamma(\mu+\nu+1)} \frac{\Gamma(\mu+\nu+1)}{\Gamma(\mu+\nu-n+1)} t^{\mu+\nu-n} \\
&= \frac{\Gamma(\mu+1)}{\Gamma(\mu+\nu-n+1)} t^{\mu+\nu-n}.
\end{aligned}$$

Realizando a substituição $\nu = n - \beta$ na equação acima, temos que a derivada fracionária segundo Riemann-Liouville da função t^μ é

$${}_0D_t^\beta t^\mu = \frac{\Gamma(\mu+1)}{\Gamma(\mu-\beta+1)} t^{\mu-\beta}. \quad (23)$$

Exemplo 3 Cálculo da derivada fracionária de ordem β segundo Riemann-Liouville da função constante, $f(t) = c$.

Pela definição da derivada fracionária (21) e com $\nu = n - \beta$ temos

$${}_0D_t^\beta c = D^n[I^\nu c] = D^n[I^{n-\beta} c].$$

Temos que,

$$I^\nu c = \frac{t^\nu c}{\Gamma(\nu+1)}.$$

Logo,

$$\begin{aligned}
{}_0D_t^\beta c &= D^n[I^{n-\beta} c] \\
&= D^n \left[\frac{t^{n-\beta} c}{\Gamma(n-\beta+1)} \right] \\
&= c \frac{\Gamma(n-\beta+1)}{\Gamma(1-\beta)} \frac{t^{-\beta}}{\Gamma(n-\beta+1)} \\
&= \frac{c}{t^\beta \Gamma(1-\beta)}.
\end{aligned}$$

Podemos observar que a derivada fracionária de Riemann-Liouville ordem β , com $\beta \in \mathbb{R}^+ - \mathbb{N}$ de uma função constante $f(t) = c$, não é nula.

5.1.1 Transformada de Laplace da Derivada Fracionária de Riemann-Liouville

Sabemos que a transformada de Laplace da derivada de ordem $n \in \mathbb{N}$ é da forma Boyce & DiPrima (2006)

$$\begin{aligned}\mathcal{L}[f^{(n)}(t)] &= s^n F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} \left(s^{n-1-k} f^{(k)}(0) \right) = \\ &= s^n F(s) - s^{n-1} f(0) - s^{n-2} f'(0) - \dots - s f^{(n-2)}(0) - f^{(n-1)}(0),\end{aligned}$$

com $F(s) = \mathcal{L}[f(t)]$. Assim, voltando à transformada de Laplace de interesse (aplicado na derivada fracionária de Riemann-Liouville),

$$\mathcal{L}[D^\beta f(t)] = \mathcal{L}[D^n [I^\nu f(t)]] = \mathcal{L}[D^n [g(t)]],$$

com $g(t) = I^\nu f(t)$.

$$\mathcal{L}[D^\beta f(t)] = s^n \mathcal{L}[g(t)] - s^{n-1} g(0) - s^{n-2} g'(0) - \dots - s g^{(n-2)}(0) - g^{(n-1)}(0),$$

$$\mathcal{L}[D^\beta f(t)] = s^n \mathcal{L}[I^\nu f(t)] - s^{n-1} g(0) - s^{n-2} g'(0) - \dots - s g^{(n-2)}(0) - g^{(n-1)}(0).$$

Pela equação (20), a transformada de Laplace da integral fracionária de Riemann-Liouville é dada por

$$\mathcal{L}[I^\nu f(t)] = \frac{\mathcal{L}[f(t)]}{s^\nu},$$

Assim,

$$\mathcal{L}[D^\beta f(t)] = s^n s^{-\nu} \mathcal{L}[f(t)] - s^{n-1} g(0) - s^{n-2} g'(0) - \dots - s g^{(n-2)}(0) - g^{(n-1)}(0),$$

Sabemos que $\nu = n - \beta$,

$$\mathcal{L}[D^\beta f(t)] = s^\beta \mathcal{L}[f(t)] - s^{n-1} g(0) - s^{n-2} g'(0) - \dots - s g^{(n-2)}(0) - g^{(n-1)}(0),$$

Portanto, a transformada de Laplace da derivada fracionária de Riemann-Liouville é

$$\mathcal{L}[D^\beta f(t)] = s^\beta F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} D^k I^{(n-\beta)} f(0) s^{n-1-k}. \quad (24)$$

Podemos escrever a equação 24 também na forma

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

com $F(s) = \mathcal{L}[f(t)]$ e $g(0) = I^{n-\beta} f(0)$.

Conseqüentemente, a transformada de Laplace inversa é dada por

$$\mathcal{L}^{-1}[s^\beta F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} D^k I^{(n-\beta)} f(0) s^{n-1-k}] = D^\beta f(t).$$

5.2 Derivada Fracionária de Caputo

Na seção anterior vimos a definição da derivada fracionária de Riemann-Liouville, sendo esta a derivada de ordem inteira de uma integral fracionária. Nesta seção vamos apresentar a definição da derivada fracionária segundo Caputo, cuja diferença em relação àquela definida por Riemann-Liouville está presente na ordem da integração fracionária com a derivação, ou seja, uma integral fracionária de uma derivada de ordem inteira (Oliveira & Machado, 2014; Mainardi, 2010; Camargo, 2009; Varalta, 2014; Teodoro, 2014; Ortigueira & Machado, 2015; Camargo & Oliveira, 2015).

Definição 9 *Sejam $\beta \in \mathbb{C}$ com $Re(\beta) > 0$ e n o menor inteiro maior que ou igual a $Re(\beta)$, isto é, $n - 1 < Re(\beta) \leq n$. A derivada fracionária segundo Caputo de ordem β de $f(t)$, para $t > 0$ é definida como*

$$*D^\beta f(t) = I^{n-\beta}[D^n f(t)] = \phi_{n-\beta}(t) * [D^n f(t)]. \quad (26)$$

Observação: Pela definição acima de derivada fracionária segundo Caputo, segue que se $\beta = n$, com n natural, temos,

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

Portanto, para $Re(\beta) > 0$

$$*D^\beta f(t) = \frac{1}{\Gamma(n-\beta)} \int_0^t \frac{f^{(n)}(\tau)}{(t-\tau)^{\beta-n+1}} d\tau, \quad (27)$$

se $0 < \operatorname{Re}(\nu) \leq 1$.

Assim como fizemos na derivada fracionária segundo Riemann-Liouville, nesta seção usaremos os mesmos exemplos, no entanto, aplicando a derivada fracionária segundo Caputo.

Exemplo 4 *Iremos calcular a derivada fracionária de ordem β segundo Caputo da função $f(t) = t^\mu$, com $\mu > -1$.*

Pela definição da derivada fracionária segundo Caputo na equação (26), temos

$$*D^\beta f(t) = I^\nu [D^n f(t)],$$

como $f(t) = t^\mu$,

$$*D^\beta t^\mu = I^\nu [D^n t^\mu].$$

Calculando a derivada de ordem n da função t^μ , temos

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

Assim, segue que

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

Pela equação (19),

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

Voltando à equação acima,

$$*D^\beta t^\mu = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu - n + 1)} \frac{\Gamma(\mu - n + 1)}{\Gamma(\mu - n + \nu + 1)} t^{\mu-n+\nu} = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu - n + \nu + 1)} t^{\mu-n+\nu}.$$

Realizando a substituição $\nu = n - \beta$ na equação acima, temos que a derivada fracionária segundo Caputo da função t^μ é

$${}_*D^\beta t^\mu = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu - \beta + 1)} t^{\mu - \beta}. \quad (28)$$

Exemplo 5 *Iremos calcular a derivada fracionária de ordem β segundo Caputo da função $f(t) = c$, função constante.*

Pela definição da derivada fracionária segundo Caputo na equação (26), temos

$${}_*D^\beta c = I^{n-\beta}[D^n c] = I^{n-\beta}[0].$$

Podemos observar que a derivada fracionária de Caputo aplicada em uma função constante é sempre zero, o que não acontece que a derivada fracionária de Riemann-Liouville, como vimos no exemplo 3.

Exemplo 6 *A função de Mittag-Leffler pode ser considerada uma generalização “fracionária” da função exponencial.*

Pela definição da função de Mittag-Leffler, temos que

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

Aplicando a derivada fracionária de Caputo na função de Mittag-Leffler e utilizando o resultado do exemplo anterior (equação (28)), temos

$$\begin{aligned} D^\beta [E_\beta(t^\beta)] &= D^\beta \left[1 + \frac{t^\beta}{\Gamma(\beta + 1)} + \frac{t^{2\beta}}{\Gamma(2\beta + 1)} + \frac{t^{3\beta}}{\Gamma(3\beta + 1)} + \dots \right]; \\ &= 0 + \frac{1}{\Gamma(\beta + 1)} \frac{\Gamma(\beta + 1)}{\Gamma(1)} t^0 + \frac{1}{\Gamma(2\beta + 1)} \frac{\Gamma(2\beta + 1)}{\Gamma(\beta + 1)} t^\beta + \dots, \\ &= 1 + \frac{t^\beta}{\Gamma(\beta + 1)} + \frac{t^{2\beta}}{\Gamma(2\beta + 1)} + \frac{t^{3\beta}}{\Gamma(3\beta + 1)} + \dots, \\ &= E_\beta(t^\beta). \end{aligned}$$

Ou seja, a derivada fracionária de Caputo da função de Mittag-Leffler resulta na própria função, por isso que esta função é considerada uma generalização da função exponencial. Assim, as soluções de equações diferenciais fracionárias com coeficientes constantes serão em termos das funções de Mittag-Leffler.

5.2.1 Transformada de Laplace da Derivada Fracionária de Caputo

Aplicando a transformada de Laplace da derivada fracionária segundo Caputo,

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

com $g(t) = D^n f(t)$.

Pela equação (20), a transformada de Laplace da integral fracionária de Riemann-Liouville é dada por

$$\mathcal{L}[I^{n-\beta}g(t)] = \frac{\mathcal{L}[g(t)]}{s^{n-\beta}}.$$

Assim,

$$\mathcal{L}[_*D^\beta f(t)] = \frac{\mathcal{L}[g(t)]}{s^{n-\beta}}. \quad (29)$$

Como já foi visto em exemplos anteriores, a transformada de Laplace da derivada de ordem $n \in \mathbb{N}$ é da forma

$$\begin{aligned} \mathcal{L}[f^{(n)}(t)] &= s^n F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} (s^{n-1-k} f^{(k)}(0)) = \\ &= s^n F(s) - s^{n-1} f(0) - s^{n-2} f'(0) - \dots - s f^{(n-2)}(0) - f^{(n-1)}(0), \end{aligned}$$

segue que

$$\mathcal{L}[g(t)] = \mathcal{L}[D^n f(t)] = s^n F(s) - s^{n-1} f(0) - s^{n-2} f'(0) - \dots - s f^{(n-2)}(0) - f^{(n-1)}(0).$$

Assim, voltando à equação (29) e fazendo as devidas substituições, segue que

$$\mathcal{L}[_*D^\beta f(t)] = \frac{1}{s^{n-\beta}} (s^n F(s) - s^{n-1} f(0) - s^{n-2} f'(0) - \dots - s f^{(n-2)}(0) - f^{(n-1)}(0)),$$

$$\mathcal{L}[_*D^\beta f(t)] = (s^\beta F(s) - s^{\beta-1} f(0) - s^{\beta-2} f'(0) - \dots - s f^{(\beta-2)}(0) - f^{(\beta-1)}(0)).$$

Portanto, a transformada de Laplace da derivada fracionária segundo Caputo é

$$\mathcal{L}[_*D^\beta f(t)] = s^\beta F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} s^{\beta-1-k} f^{(k)}(0). \quad (30)$$

com $F(s) = \mathcal{L}[f(t)]$.

Conseqüentemente, a transformada de Laplace inversa é dada por

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

Notemos que a transformada de Laplace da derivada fracionária de Riemann-Liouville necessita das condições iniciais dadas em termos da integral $I^{n-\beta}$ e de suas derivadas de ordem $k = 1, 2, \dots, n - 1$. Já a derivada fracionária segundo Caputo parece ser mais conveniente quando utilizamos a transformada integral, uma vez que requer o conhecimento de condições iniciais dadas na função e em suas derivadas de ordem inteira, que são fisicamente interpretáveis (Camargo, 2009).

Em particular, para $0 < \beta \leq 1$, isto é, $n = 1$ temos,

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

Para $1 < \beta \leq 2$, n passa a ser igual a 2, assim,

$$\mathcal{L}[_*D^\beta f(t)] = s^\beta F(s) - \sum_{k=0}^1 s^{\beta-1-k} f^{(k)}(0) = s^\beta F(s) - s^{\beta-1} f(0) - s^{\beta-2} f'(0),$$

e assim por diante.

5.3 Paralelo Entre as Derivadas Fracionárias de Riemann-Liouville e Caputo

Nas seções anteriores apresentamos as definições de derivada fracionária segundo Riemann-Liouville e segundo Caputo, podemos perceber que a definição de Riemann-Liouville se trata em derivar uma integral fracionária, cuja ordem da derivada deixa de ser um número não-inteiro e torna-se um valor inteiro. Já a definição segundo Caputo, nada mais é do que a inversão da derivada com

a integral fracionária, ou seja, é a integral fracionária de uma derivada de ordem inteira.

As derivadas fracionárias segundo Riemann-Liouville e Caputo não satisfazem as propriedades comutativa e a propriedade que o operador de ordem α do operador β é o operador de ordem $\alpha + \beta$ (Ortigueira & Machado, 2015; Teodoro, 2014), ou seja⁷,

$$D^\alpha D^\beta f(t) \neq D^\beta D^\alpha f(t)$$

e

$$D^\alpha D^\beta f(t) \neq D^{\alpha+\beta} f(t).$$

Em geral, podemos separar em dois casos:

$$D^\alpha D^\beta f(t) = D^\beta D^\alpha f(t) \neq D^{\alpha+\beta} f(t). \quad (31)$$

$$D^\alpha D^\beta f(t) \neq D^\beta D^\alpha f(t) = D^{\alpha+\beta} f(t). \quad (32)$$

Já conhecido as definições de derivada fracionária segundo Riemann-Liouville e Caputo, podemos fazer a seguinte relação entre essas duas definições,

$${}_0D_t^\beta f(t) = D^n [I^\nu f(t)] \neq I^\nu [D^n f(t)] =_* D^\beta f(t).$$

Ou seja, geralmente quando comutamos a integral fracionária com a derivada, alteramos o resultado final. Como vimos nos Exemplos 3 e 5 temos que,

$${}_0D_x^\beta c = \frac{c}{x^\beta \Gamma(1-\beta)} \neq 0 =_* D^\beta c,$$

com c sendo uma função constante, comprova que a comutação entre a integral fracionária com a derivada altera o resultado. Neste sentido, para interpretação física, alguns autores consideram mais adequada a utilização da derivada fracionária segundo Caputo. No entanto, as derivadas fracionárias de ordem β segundo Riemann-Liouville e Caputo de um função f serão iguais, se as derivadas de ordem inteiras

⁷Representaremos $D^\alpha f(t)$ e $D^\beta f(t)$ as derivadas fracionárias segundo Riemann-Liouville e Caputo, já que as duas definições não satisfazem as propriedades.

menores ou iguais a $n - 1$ de $f(t)$, sendo $n - 1 < Re(\beta) \leq n$, forem nulas em $t = 0$ (Oliveira & Machado, 2014; Mainardi, 2010; Camargo, 2009; Varalta, 2014; Teodoro, 2014; Camargo & Oliveira, 2015).

Vejamos nos Exemplos 2 e 4 com $f(t) = t^\mu$,

$${}_0D_t^\beta t^\mu = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu - \beta + 1)} t^{\mu - \beta} = {}_*D^\beta t^\mu.$$

Em seguida, mostraremos uma relação envolvendo as derivadas fracionárias de Riemann-Liouville e Caputo quando $n - 1 < Re(\beta) \leq n$. Esta relação estabelece que as derivadas fracionárias aplicada em $f(t) = t^\mu$ em ambas as definições serem iguais (Teodoro, 2014).

$$\begin{aligned} {}_*D^\beta f(t) &= {}_0D_t^\beta f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) \frac{t^{k-\beta}}{\Gamma(k - \beta + 1)} \\ &= {}_0D_t^\beta \left[f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) \frac{t^k}{k!} \right]. \end{aligned} \quad (33)$$

De fato,

$$\begin{aligned} {}_0D_x^\beta \left[f(x) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) \frac{t^k}{k!} \right] &= {}_0D_t^\beta f(t) - {}_0D_x^\beta \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) \frac{x^k}{k!} \\ &= {}_0D_t^\beta f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) \frac{t^{k-\beta}}{k!} \frac{\Gamma(k + 1)}{\Gamma(k + 1 - \beta)} \\ &= {}_0D_t^\beta f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) \frac{t^{k-\beta}}{\Gamma(k - \beta + 1)}, \end{aligned}$$

como queríamos demonstrar. Assim, mostraremos a validade da seguinte equação

$${}_0D_t^\beta f(t) = {}_0D_t^\beta \left[f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) \frac{t^k}{k!} \right].$$

Primeiramente, consideremos que

$$I^n D^n f(t) = \left[f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) \frac{t^k}{k!} \right],$$

para $n - 1 < Re(\beta) \leq n$. A demonstração deste resultado pode ser verificada em (Teodoro, 2014). Assim,

$$\begin{aligned}
{}_0D_t^\beta \left[f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) \frac{t^k}{k!} \right] &= {}_0D_t^\beta [I^n D^n f(t)] \\
&= D^n I^{n-\beta} [I^n D^n f(t)] \\
&= D^n I^{n-\beta+n} D^n f(t) \\
&= D^n I^n I^{n-\beta} D^n f(t) \\
&= I^{n-\beta} D^n f(t) \\
&= {}_*D^\beta f(t).
\end{aligned}$$

Portanto, como queríamos demonstrar,

$${}_{}D^\beta f(t) = {}_0D_x^\beta f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) \frac{t^{k-\beta}}{\Gamma(k-\beta+1)}. \quad (34)$$

Como podemos notar, quando a função em questão é um polinômio diferente da constante,

$$\sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) \frac{t^{k-\beta}}{\Gamma(k-\beta+1)}$$

é igual a zero por depender de suas derivadas de ordem menores e iguais a $n-1$ aplicado no ponto $t=0$, o que torna a derivada fracionária de Riemann-Liouville e Caputo iguais para uma função polinomial não-constante. O mesmo vale para todas as funções cujas derivadas de ordens menores do que ou iguais a $n-1$ e que sejam nulas avaliadas em zero.

6 MÉTODO NUMÉRICO PARA ENCONTRAR SOLUÇÕES DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS FRACIONÁRIAS

Para encontrar soluções fracionárias para sistemas de equações diferenciais não-lineares que descrevem a dinâmica tumoral, iremos utilizar o Método da Transformada Diferencial Generalizada com Multi-passos, conhecida como “Multi-step Generalized Differential Transform Method” (MSGDTM). Este capítulo foi elaborado com base nos trabalhos de Arshad et al. (2015); Odibat et al. (2010); Abdel-Halim Hassan (2008); Freihat & Momani (2012); Mirzaee (2011).

O método da transformada diferencial (DTM) é um método analítico e numérico para resolver uma grande variedade de equações diferenciais e normalmente fornece a solução em forma de série. Neste trabalho vamos apresentar um novo algoritmo adequado de DTM, ou seja, Multi-step Differential Transform Method (MSDTM), que aumentará o intervalo de convergência para a solução da série. O MSDTM é tratado como um algoritmo em uma sequência de intervalos para encontrar soluções precisas aproximadas para sistemas de equações diferenciais (Odibat et al., 2010). O método MSGDTM será utilizado para encontrar soluções de equações diferenciais fracionárias fornecendo soluções mais precisas para longos períodos temporais, como veremos mais adiante.

6.1 Differential Transform Method (DTM)

Segundo Odibat et al. (2010), a técnica da transformada diferencial é um dos métodos numérico-analíticos para equações diferenciais ordinárias e parciais que utiliza a forma de polinômios como aproximações das soluções exatas que são suficientemente diferenciáveis. A transformada diferencial, $F(k)$, da k -ésima derivada da função $f(t)$ é definida como,

$$F(k) = \frac{1}{k!} \left[\frac{d^k f(t)}{dt^k} \right]_{t=t_0}, \quad (35)$$

Já a transformada inversa de $F(t)$ é definida da seguinte maneira:

$$f(t) = \sum_{k=0}^{\infty} F(k)(t - t_0)^k. \quad (36)$$

De acordo com as equações (35) e (36), temos

$$f(t) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(t - t_0)^k}{k!} \left[\frac{d^k f(t)}{dt^k} \right]_{t=t_0}, \quad (37)$$

Assim, a transformada diferencial fornece os coeficientes da expansão em série de Taylor. No entanto, as correspondentes derivadas são calculadas iterativamente pelas equações transformadas da função original. Para fins de implementação, a função f é expressa por uma série finita. Assim, a equação (36) pode ser escrita como (Odibat et al., 2010; Abdel-Halim Hassan, 2008; Mirzaee, 2011),

$$f(t) \approx \sum_{k=0}^S F(k)(t - t_0)^k, \quad (38)$$

em que S é suficientemente grande. Para resolver os problemas não-lineares utilizando o DTM, precisamos primeiramente aplicar a transformação diferencial (35) na equação de estudo, resultando em uma relação de recorrência, depois resolvendo esta equação utilizando a transformada diferencial inversa (36), obtemos a solução do problema.

Na Tabela 1, apresentamos algumas propriedades da transformada diferencial para $t_0 = 0$.

Tabela 1. Propriedades da Transformada Diferencial.

Função Original	Função Transformada
$f(t) = \alpha x(t)$	$F(k) = \alpha X(k)$
$f(t) = x(t) \pm y(t)$	$F(k) = X(k) \pm Y(k)$
$f(t) = x(t)y(t)$	$F(k) = \sum_{l=0}^k X(l)Y(k-l)$
$f(t) = \frac{d}{dt}x(t)$	$F(k) = (k+1)X(k+1)$
$f(t) = \frac{d^m}{dt^m}x(t)$	$F(k) = (k+1)(k+2)\dots(k+m)X(k+m)$
$f(t) = \int_{t_0}^t x(a)da$	$F(k) = \frac{X(k-1)}{k}, \quad k \geq 1$
$f(t) = e^{\lambda t}$	$F(k) = \frac{\lambda^k}{k!}$
$f(t) = \sin(\omega t + \alpha)$	$F(k) = \frac{\omega^k}{k!} \sin\left(\frac{\pi k}{2} + \alpha\right)$
$f(t) = \cos(\omega t + \alpha)$	$F(k) = \frac{\omega^k}{k!} \cos\left(\frac{\pi k}{2} + \alpha\right)$

Exemplo 7 Consideremos o seguinte sistema de equações diferenciais (Abdel-Halim Hassan, 2008),

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dy_1(t)}{dt} = -y_1(t), \\ \frac{dy_2(t)}{dt} = y_1(t) - y_2^2(t), \\ \frac{dy_3(t)}{dt} = y_2^2(t), \end{array} \right. \quad (39)$$

com as seguintes condições iniciais, $y_1(0) = 1$, $y_2(0) = 0$ e $y_3(0) = 0$.

Aplicando a transformada diferencial para $t_0 = 0$ nas equações, temos

$$\begin{cases} Y_1(k+1) = -\frac{1}{(k+1)}Y_1(k) \\ Y_2(k+1) = \frac{1}{(k+1)} \left[Y_1(k) - \sum_{l=0}^k Y_2(l)Y_2(k-l) \right] \\ Y_3(k+1) = \frac{1}{(k+1)} \left[\sum_{l=0}^k Y_2(l)Y_2(k-l) \right]. \end{cases} \quad (40)$$

Pela Equação (35) e sendo $t_0 = 0$, segue que

$$Y_1(0) = \frac{1}{0!} [y_1(t)]_{t=t_0} = y_1(0) = 1,$$

$$Y_2(0) = \frac{1}{0!} [y_2(t)]_{t=t_0} = y_2(0) = 0,$$

$$Y_3(0) = \frac{1}{0!} [y_3(t)]_{t=t_0} = y_3(0) = 0.$$

Assim, pelo sistema de equações (40), temos que

Para $k = 0$,

$$Y_1(1) = -\frac{1}{1}Y_1(0) = -1,$$

$$Y_2(1) = \frac{1}{1} [Y_1(0) - Y_2(0)Y_2(0)] = 1,$$

$$Y_3(1) = \frac{1}{1} [Y_2(0)Y_2(0)] = 0.$$

Para $k = 1$,

$$Y_1(2) = -\frac{1}{2}Y_1(1) = \frac{1}{2},$$

$$Y_2(2) = \frac{1}{2} [Y_1(1) - Y_2(0)Y_2(1) - Y_2(1)Y_2(0)] = -\frac{1}{2},$$

$$Y_3(2) = \frac{1}{2} [Y_2(0)Y_2(1) + Y_2(1)Y_2(0)] = 0.$$

Assim sucessivamente para $k = 2, 3, \dots$. Veja os valores na Tabela 2.

Tabela 2. Valores da Transformada Diferencial do Exemplo 7.

k	$Y_1(k+1)$	$Y_2(k+1)$	$Y_3(k+1)$
0	-1	1	0
1	$\frac{1}{2}$	$-\frac{1}{2}$	0
2	$-\frac{1}{6}$	$-\frac{1}{6}$	$\frac{1}{3}$
3	$\frac{1}{24}$	$\frac{5}{24}$	$-\frac{1}{4}$
4	$-\frac{1}{120}$	$\frac{1}{40}$	$-\frac{1}{60}$
5	$\frac{1}{720}$	$-\frac{71}{720}$	$\frac{7}{72}$
6	$-\frac{1}{5040}$	$\frac{19}{1008}$	$-\frac{47}{2520}$
7	$\frac{1}{40320}$	$\frac{1460}{40320}$	$-\frac{7}{129}$
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots

Assim, pela Equação (38), $y_1(t)$, $y_2(t)$ e $y_3(t)$ podem ser aproximados respectivamente, pelos polinômios

$$\begin{aligned}
 y_1(t) &= \sum_{k=0}^S Y_1(k)(t-t_0)^k, \\
 &= Y_1(0)t^0 + Y_1(1)t^1 + Y_1(2)t^2 + Y_1(3)t^3 + Y_1(4)t^4 + Y_1(5)t^5 + \dots, \\
 &= 1 - t + \frac{1}{2}t^2 - \frac{1}{6}t^3 + \frac{1}{24}t^4 - \frac{1}{120}t^5 + \dots.
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 y_2(t) &= \sum_{k=0}^S Y_2(k)(t-t_0)^k, \\
 &= Y_2(0)t^0 + Y_2(1)t^1 + Y_2(2)t^2 + Y_2(3)t^3 + Y_2(4)t^4 + Y_2(5)t^5 + \dots, \\
 &= t - \frac{1}{2}t^2 - \frac{1}{6}t^3 + \frac{5}{24}t^4 + \frac{1}{40}t^5 + \dots.
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
y_3(t) &= \sum_{k=0}^S Y_3(k)(t-t_0)^k, \\
&= Y_3(0)t^0 + Y_3(1)t^1 + Y_3(2)t^2 + Y_3(3)t^3 + Y_3(4)t^4 + Y_3(5)t^5 + \dots, \\
&= \frac{1}{3}t^3 - \frac{1}{4}t^4 - \frac{1}{60}t^5 + \frac{7}{72}t^6 + \dots
\end{aligned}$$

Exemplo 8 Consideremos o seguinte sistema de equações diferenciais lineares (Mirzaee, 2011),

$$\begin{cases} \frac{dy_1(t)}{dt} = y_3(t) - \cos(t), \\ \frac{dy_2(t)}{dt} = y_3(t) - e^t, \\ \frac{dy_3(t)}{dt} = y_1(t) - y_2(t), \end{cases} \quad (41)$$

com as seguintes condições iniciais, $y_1(0) = 1$, $y_2(0) = 0$ e $y_3(0) = 2$.

A solução exata deste sistema de equações é

$$\begin{cases} y_1(t) = e^t, \\ y_2(t) = \text{sen}(t), \\ y_3(t) = e^t + \cos(t). \end{cases} \quad (42)$$

Em busca da solução via o método numérico, aplicaremos a transformada diferencial na Equação (41),

$$\begin{cases} Y_1(k+1) = \frac{1}{(k+1)} \left[Y_3(k) - \frac{1}{k!} \cos\left(\frac{k\pi}{2}\right) \right], \\ Y_2(k+1) = \frac{1}{(k+1)} \left[Y_3(k) - \frac{1}{k!} \right], \\ Y_3(k+1) = \frac{1}{(k+1)} [Y_1(k) - Y_2(k)]. \end{cases} \quad (43)$$

Pela Equação (35) e sendo $t_0 = 0$, segue que

$$Y_1(0) = \frac{1}{0!} [y_1(t)]_{t=t_0} = y_1(0) = 1,$$

$$Y_2(0) = \frac{1}{0!} [y_2(t)]_{t=t_0} = y_2(0) = 0,$$

$$Y_3(0) = \frac{1}{0!} [y_3(t)]_{t=t_0} = y_3(0) = 2.$$

Assim, pelo sistema de equações (43), temos que

Para $k = 0$,

$$Y_1(1) = \frac{1}{1} [Y_3(0) - \cos(0)] = 1,$$

$$Y_2(1) = \frac{1}{1} \left[Y_3(0) - \frac{1}{0!} \right] = 1,$$

$$Y_3(1) = \frac{1}{1} [Y_1(0) - Y_2(0)] = 1.$$

Para $k = 1$,

$$Y_1(2) = \frac{1}{2} \left[Y_3(1) - \cos\left(\frac{\pi}{2}\right) \right] = \frac{1}{2},$$

$$Y_2(2) = \frac{1}{1} \left[Y_3(1) - \frac{1}{1!} \right] = 0,$$

$$Y_3(2) = \frac{1}{1} [Y_1(1) - Y_2(1)] = 0.$$

Mesmo procedimento para $k = 2, 3, \dots$. Veja os valores na Tabela 3.

Assim, pela Equação (38), $y_1(t)$, $y_2(t)$ e $y_3(t)$ podem ser aproximados respectivamente, pelos polinômios

$$\begin{cases} y_1(t) = 1 + t + \frac{1}{2!}t^2 + \frac{1}{3!}t^3 + \frac{1}{4!}t^4 + \frac{1}{5!}t^5 + \frac{1}{6!}t^6 + \dots = e^t, \\ y_2(t) = t - \frac{1}{3!}t^3 + \frac{1}{5!}t^5 - \frac{1}{7!}t^7 + \frac{1}{9!}t^9 - \dots = \text{sen}(t), \\ y_3(t) = (1 + t + \frac{1}{2!}t^2 + \frac{1}{3!}t^3 + \dots) + (1 - \frac{1}{2!}t^2 + \frac{1}{4!}t^4 - \frac{1}{6!}t^6 + \dots) = e^t + \cos(t). \end{cases} \quad (44)$$

Assim, a solução numérica obtida pelo método DTM, é a própria solução calculada analiticamente, Sistema (42).

aproximada para a S -ésima ordem é⁸,

$$u_i(t) = \sum_{k=0}^S U_i(k)(t - t_0)^{k\beta_i}, \quad t \in [t_0, T], \quad (46)$$

em que cada U_i satisfaz a seguinte relação,

$$\frac{\Gamma[(k+1)\beta_i + 1]}{\Gamma(k\beta_i + 1)} U_i(k+1) = F_i(k, U_1, U_2, \dots, U_n), \quad (47)$$

sendo $U_i(0) = \lambda_i$.

Exemplo 9 Consideremos o seguinte sistema de equações diferenciais (Abdel-Halim Hassan, 2008),

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dy_1(t)}{dt} = -y_1(t), \\ \frac{dy_2(t)}{dt} = y_1(t) - y_2^2(t), \\ \frac{dy_3(t)}{dt} = y_2^2(t), \end{array} \right. \quad (48)$$

com as seguintes condições iniciais, $y_1(0) = 1$, $y_2(0) = 0$ e $y_3(0) = 0$.

Consideremos a derivada de ordem fracionária de Caputo, com $0 < \beta_1 \leq 1$, $0 < \beta_2 \leq 1$ e $0 < \beta_3 \leq 1$.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d^{\beta_1} y_1(t)}{dt^{\beta_1}} = -y_1(t), \\ \frac{d^{\beta_2} y_2(t)}{dt^{\beta_2}} = y_1(t) - y_2^2(t), \\ \frac{d^{\beta_3} y_3(t)}{dt^{\beta_3}} = y_2^2(t), \end{array} \right. \quad (49)$$

⁸Tomando a ordem da derivada fracionária igual a 1, podemos encontrar a solução da equação (38), ou seja, como o próprio nome diz, o método GDTM é uma generalização do DTM, o primeiro aplicado em equações de ordem fracionária e o segundo para equações de ordem inteira.

Aplicando a transformada diferencial no sistema equações (49), temos

$$\left\{ \begin{array}{l} Y_1(k+1) = -\frac{\Gamma(k\beta_1+1)}{\Gamma((k+1)\beta_1+1)}Y_1(k), \\ Y_2(k+1) = \frac{\Gamma(k\beta_2+1)}{\Gamma((k+1)\beta_2+1)} \left[Y_1(k) - \sum_{l=0}^k Y_2(l)Y_2(k-l) \right], \\ Y_3(k+1) = \frac{\Gamma(k\beta_3+1)}{\Gamma((k+1)\beta_3+1)} \left[\sum_{l=0}^k Y_2(l)Y_2(k-l) \right]. \end{array} \right. \quad (50)$$

Considerando que $\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = 0.5$, resulta Temos que

$$Y_1(0) = 1,$$

$$Y_2(0) = 0,$$

$$Y_3(0) = 0.$$

Assim, pelo sistema de equações (50), resulta,

para $k = 0$,

$$Y_1(1) = -\frac{\Gamma(1)}{\Gamma(1.5)}Y_1(0) = -1.1284,$$

$$Y_2(1) = \frac{\Gamma(1)}{\Gamma(1.5)} [Y_1(0) - Y_2(0)Y_2(0)] = 1.1284,$$

$$Y_3(1) = \frac{\Gamma(1)}{\Gamma(1.5)} [Y_2(0)Y_2(0)] = 0.$$

Mesmo procedimento para $k = 1, 2, \dots$

Sendo $t_0 = 0$, as soluções serão aproximadas pelos polinômios,

$$\begin{aligned} y_1(t) &= \sum_{k=0}^S Y_1(k)(t-t_0)^{k\beta_1}, \\ &= Y_1(0)t^0 + Y_1(1)t^{0.5} + Y_1(2)t^1 + Y_1(3)t^{1.5} + Y_1(4)t^2 + Y_1(5)t^{2.5} + \dots, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
y_2(t) &= \sum_{k=0}^S Y_2(k)(t-t_0)^{k\beta_2}, \\
&= Y_2(0)t^0 + Y_2(1)t^{0.5} + Y_2(2)t^1 + Y_2(3)t^{1.5} + Y_2(4)t^2 + Y_2(5)t^{2.5} + \dots, \\
y_3(t) &= \sum_{k=0}^S Y_3(k)(t-t_0)^{k\beta_3}, \\
&= Y_3(0)t^0 + Y_3(1)t^{0.5} + Y_3(2)t^1 + Y_3(3)t^{1.5} + Y_3(4)t^2 + Y_3(5)t^{2.5} + \dots
\end{aligned}$$

6.3 Multi-step Generalized Differential Transform Method (MSGDTM)

Com base no trabalho de Arshad et al. (2015), nessa seção discutiremos o método conhecido como “Multi-step differential transform method” (MSDTM), que possui melhor aplicabilidade quando comparado com o método DTM, uma vez que, segundo Odibat et al. (2010), embora o DTM seja utilizado para fornecer soluções aproximadas para uma grande classe de problemas não-lineares em termos de séries convergente com componentes facilmente calculáveis, a solução em série converge com raio de convergência menor e possui um custo computacional maior.

Consiste em dividir o intervalo $[t_0, T]$ em M subintervalos $[t_{m-1}, t_m]$, $m = 1, 2, \dots, M$, de tamanho $h = \frac{T-t_0}{M}$. Assim, obtemos como solução

$$u_i(t) = \begin{cases} u_{i,1}(t) & \text{se } t \in [t_0, t_1], \\ u_{i,2}(t) & \text{se } t \in [t_1, t_2], \\ \vdots & \\ u_{i,M}(t) & \text{se } t \in [t_{M-1}, t_M], \end{cases} \quad (51)$$

sendo $u_{(i,1)}(t)$ a solução aproximada do problema de valor inicial (45) aplicando o GDTM no intervalo $[t_0, t_1]$ com a condição inicial $u_i(t_0) = \lambda_i$. Para $m \geq 2$, aplicamos o GDTM no intervalo de $[t_{m-1}, t_m]$ usando a condição inicial $u_{i,m}(t_{m-1}) = u_{i,m-1}(t_{m-1})$.

No próximo capítulo, discutiremos o crescimento de células tumorais, ou seja, faremos um estudo da equação de crescimento logístico, equação de Malthus e de um sistema de equações envolvendo células tumorais, sistema imunológico e tratamento quimioterápico. Realizaremos a modelagem fracionária nesses três tipos de equações, afim de descrever o comportamento de células tumorais. O método MSGDTM será utilizado para resolver numericamente o sistema de equações de ordem fracionária.

7 MODELAGEM FRACIONÁRIA EM DINÂMICA TUMORAL

Atualmente, existem diversos pesquisadores analisando cenários, métodos e controle desta doença, já que nos últimos anos, o número de casos de câncer tem aumentado consideravelmente tornando-se um problema de saúde pública mundial.

Quando surgem células estranhas no organismo, o corpo possui um sistema de defesa no combate desses agentes. Essa é a função do sistema imunológico, que ao detectar as células cancerosas age sobre elas com o intuito de eliminá-las. No entanto, em alguns casos, falhas ou insuficiências do sistema imunológico permitem a sobrevivência dessa célula, possibilitando o desenvolvimento de alguns tipos de câncer. Quando a doença se desenvolve, os meios de combate às células cancerosas podem ser feitos por cirurgia, radioterapia ou quimioterapia⁹, dependendo do tipo celular do órgão de origem e do grau de invasão do tumor.

Dentre os principais métodos de tratamento a fim de eliminar e controlar o crescimento de células cancerosas presentes no corpo do paciente, está o tratamento quimioterápico. Este não afeta exclusivamente as células tumorais. Existe um conjunto de “problemas” que este tratamento pode trazer à vida do paciente. Por isso, estudos mais detalhados sobre a dinâmica tumoral sob quimioterapia vem sendo realizados. Mais especificamente, neste trabalho, analisaremos a interação de células tumorais com o sistema imunológico, juntamente com o tratamento quimioterápico. Iremos utilizar a derivada de ordem fracionária nessas equações, a fim de

⁹Formas mais clássicas de se tratar a doença.

descrever o comportamento das células tumorais quando existem fatores impedindo seu desenvolvimento.

Atualmente, muitos trabalhos utilizam a modelagem fracionária pra descrever o comportamento de células tumorais, dentre eles estão Atici & Sengul (2010); Hernández & Ortiz (2013); Iyiola & Zaman (2014); Varalta et al. (2014).

7.1 Crescimento Tumoral de Malthus

O modelo apresentado por Malthus, conhecido também como modelo malthusiano, pode ser utilizado na modelagem de crescimento de células tumorais presentes no corpo de um indivíduo sem agentes influenciando na mortalidade dos mesmo (competição entre células, temperatura, oxigênio, quantidade de alimento,...), ou seja, o tumor cresce proporcionalmente ao número de células tumorais presentes naquele instante. O modelo pode ser visto também em (Varalta et al., 2014). Assim, considerando $N(t)$ o número de células malignas no instante t , temos que

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t), \quad (52)$$

sendo $r > 0$ uma constante de proporcionalidade.

Com o método para encontrar soluções de equações diferenciais separáveis, temos que a solução para este modelo é dada, em função da condição inicial $N(0)$, por

$$N(t) = e^{rt}N(0).$$

Note que $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \infty$, ou seja, com o passar do tempo, $N(t)$ vai crescer ilimitadamente.

7.1.1 Modelagem Fracionária

A partir do modelo de crescimento tumoral de Malthus na equação(52), iremos utilizar a derivada fracionária segundo Caputo nesta equação, sendo $0 < \beta \leq 1$ a ordem da derivada, conseqüentemente $n = 1$. Assim,

$${}_*\!D^\beta N(t) = \frac{d^\beta N(t)}{dt^\beta} = rN(t).$$

Aplicando a transformada de Laplace em ambos os lados,

$$\mathcal{L}\left[\frac{d^\beta N(t)}{dt^\beta}\right] = \mathcal{L}[rN(t)].$$

Como vimos anteriormente a transformada de Laplace da derivada fracionária de Caputo na equação (30) é dada por,

$$\mathcal{L}[*_D^\beta f(x)] = s^\beta F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} s^{\beta-1-k} f^{(k)}(0).$$

Assim, voltando na equação e a partir da linearidade da transformada de Laplace e $n = 1$, temos

$$s^\beta F(s) - s^{\beta-1}N(0) = rF(s),$$

sendo $F(s) = \mathcal{L}[N(t)]$.

Isolando $F(s)$,

$$F(s) = N(0) \frac{s^{\beta-1}}{s^\beta - r}.$$

Utilizando a transformada de Laplace inversa e os resultados já obtidos das transformadas de Laplace das funções especiais, temos,

$$\begin{aligned} N(t) &= \mathcal{L}^{-1} \mathcal{L}[N(t)] \\ &= \mathcal{L}^{-1}[F(s)] \\ &= \mathcal{L}^{-1}\left[N(0) \frac{s^{\beta-1}}{s^\beta - r}\right] \\ &= N(0) \mathcal{L}^{-1}\left[\frac{s^{\beta-1}}{s^\beta - r}\right] \\ &= N(0) E_\beta(rt^\beta). \end{aligned}$$

Assim, encontramos a solução fracionária para o modelo.

$$N(t) = N(0) E_\beta(rt^\beta). \quad (53)$$

sendo $N(0)$ a população inicial, $E_\beta(rt^\beta)$ função de Mittag-Leffler de um parâmetro β aplicado em rt^β . Note que

$$\lim_{\beta \rightarrow 1} N(0)E_\beta(rt^\beta) = N(0)E_1(rt) = N(0)e^{rt}$$

é a solução da equação de Malthus para derivada temporal de ordem 1, o que comprova que a derivada fracionária realmente é uma generalização da derivada de ordem inteira.

Na Figura 10, a representação gráfica do crescimento exponencial fracionário de Malthus retratando a evolução tumoral, considerando $N(0) = 1$ em escala de 1 : 100 e $r = 1$.

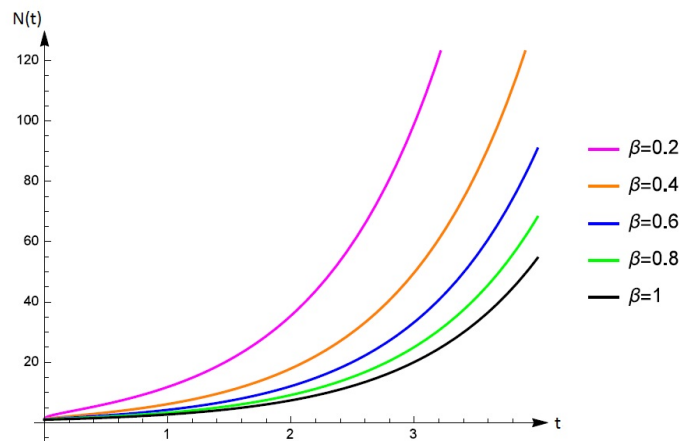


Figura 10 - Crescimento tumoral fracionário de Malthus, para valores de $0 < \beta \leq 1$.

Condições iniciais: $N(0) = 1$ e $r = 1$.

Nota-se que ao diminuir a ordem da derivada fracionária, maior é a taxa de variação. O que esperávamos era que o crescimento tumoral $N(t)$ fosse menor a medida que diminuíssemos a ordem da derivada (Kuroda et al., 2015b). Tal comportamento inesperado da derivada fracionária de Caputo foi discutido em nosso artigo publicado na “Computational and Applied Mathematics” (Kuroda et al., 2016). Assim, vamos resolver a equação de Malthus fracionária tomando $1 < \beta < 2$, a saber,

$$\frac{d^\beta}{dt^\beta} N(t) = rN(t).$$

Aplicando a transformada de Laplace em ambos os lados temos,

$$\mathcal{L} \left[\frac{d^\beta}{dt^\beta} N(t) \right] = \mathcal{L} [rN(t)]$$

$$s^\beta F(s) - s^{\beta-1}N(0) - s^{\beta-2}N'(0) = rF(s)$$

$$F(s) = N(0) \frac{s^{\beta-1}}{s^\beta - r} + N'(0) \frac{s^{\beta-2}}{s^\beta - r}.$$

Aplicando a transformada de Laplace inversa na equação acima,

$$\begin{aligned} N(t) &= \mathcal{L}^{-1} \mathcal{L}[N(t)] \\ &= \mathcal{L}^{-1}[F(s)] \\ &= \mathcal{L}^{-1} \left[N(0) \frac{s^{\beta-1}}{s^\beta - r} + N'(0) \frac{s^{\beta-2}}{s^\beta - r} \right] \\ &= N(0) \mathcal{L}^{-1} \left[\frac{s^{\beta-1}}{s^\beta - r} \right] + N'(0) \mathcal{L}^{-1} \left[\frac{s^{\beta-2}}{s^\beta - r} \right] \\ &= N(0) E_\beta(rt^\beta) + N'(0) t E_{\beta,2}(rt^\beta). \end{aligned}$$

Na Figura 11 está a representação gráfica do crescimento tumoral fracionário de Malthus para $1 < \beta \leq 2$, considerando $N(0) = 1 = N'(0)$ e sua capacidade de suporte $r = 1$ em escala de 1 : 100.

Mesmo que a solução da equação fracionária de Malthus para $1 < \beta \leq 2$ tenha o mesmo comportamento para $0 < \beta \leq 1$, esta modelagem parece ser mais adequada para descrever o crescimento de células tumorais no meio não-ideal quando comparado com a equação 10, pois não há um crescimento tão acentuado da população, uma vez que o crescimento desse tipo de célula possui grande influência de agentes que inibem o seu crescimento, tais como, competição, sistema imunológico, dentre outros.

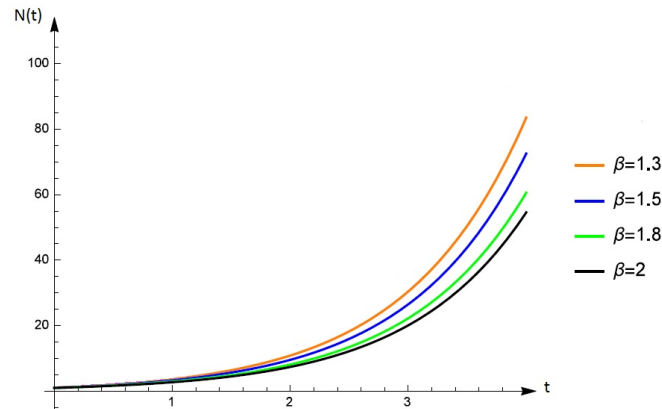


Figura 11 - Crescimento tumoral fracionário de Malthus, para valores de $1 < \beta \leq 2$.
Condições iniciais: $N(0) = 1$ e $r = 1$.

7.2 Modelo de Crescimento Tumoral Logístico

Complementando a teoria do crescimento exponencial de Malthus, Pierre François Verhulst publicou em 1838 o modelo de crescimento logístico, conhecida também como equação logística, usada para modelar o crescimento de uma população. Recentemente, a equação logística pode ser aplicada para descrever o crescimento tumoral tanto no âmbito laboratorial quando em habitat natural, sugerindo que os limitantes do crescimento exercem influência nos fatores de mortalidade e fecundidade com o crescimento populacional (Varalta, 2014).

Considerando que o crescimento tumoral possua um limitante de crescimento (existe uma capacidade de suporte, limite máximo de crescimento da população), o modelo de crescimento logístico se aplica perfeitamente neste tipo de situação, caso contrário, o modelo mais adequado como já foi visto, é o modelo de crescimento populacional de Malthus, permitindo que a população cresça ilimitadamente. O modelo pode ser visto também em (Varalta et al., 2014).

A equação criada por Lotka¹⁰ é definida da seguinte maneira,

$$\frac{d}{dt}N(t) = rN(t) \left(1 - \frac{N(t)}{k}\right). \quad (54)$$

sendo $N(t)$ o número de indivíduos de uma população, r é a taxa de crescimento e k é a capacidade de suporte do ambiente.

Assim, quando a população tende à capacidade de suporte, ou seja, $N(t) \rightarrow k$, temos que $\frac{d}{dt}N(t) = 0$ e o tamanho da população permanece estável.

Tomando $k = 1$, sem perda de generalidade¹¹, a equação logística pode ser escrita da seguinte maneira,

$$\frac{d}{dt}N(t) = rN(t) [1 - N(t)]. \quad (55)$$

Para encontrar a solução, basta utilizarmos o método de solução para equações diferenciais do tipo separáveis, ou do tipo Bernoulli. Assim, a solução para esta equação em função da população inicial, $N(0)$, é

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

Portanto, para $0 < N(0) < 1$ temos $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = 1$.

7.2.1 Modelagem Fracionária

Antes de aplicarmos a derivada fracionária na equação logística, vamos considerar a seguinte mudança de variável $v(t) = \frac{1}{N(t)} \Rightarrow v'(t) = -N^{-2}(t)N'(t)$. Multiplicando a equação (55) por $-N^{-2}(t)$ temos,

$$-N^{-2}(t)N'(t) = r \left[1 - \frac{1}{N(t)}\right],$$

Ou seja,

$$\frac{dv(t)}{dt} = r[1 - v(t)]. \quad (56)$$

¹⁰A formulação original deste modelo é de Verhulst (1838), mas a formulação aqui apresentada é atribuída a Lotka (1925) (Rodrigues, 2011).

¹¹Embora trabalhe com um caso específico $k = 1$, o modelo terá o mesmo comportamento para outros valores de k .

Aplicando a modelagem fracionária segundo Caputo, com $0 < \beta \leq 1 \Rightarrow$ e $n = 1$, na equação (56),

$$\frac{d^\beta}{dt^\beta}v(t) = {}_*D^\beta v(t) = r[1 - v(t)]. \quad (57)$$

Aplicando a transformada de Laplace em ambos os lados,

$$\mathcal{L}[{}_*_D^\beta v(t)] = \mathcal{L}[r(1 - v(t))].$$

Pela linearidade da transformada de Laplace temos que,

$$\mathcal{L}[{}_*_D^\beta v(t)] = \mathcal{L}[r(1 - v(t))]$$

$$\mathcal{L}[{}_*_D^\beta v(t)] = r\mathcal{L}[1 - v(t)]$$

$$\mathcal{L}[{}_*_D^\beta v(t)] = r\mathcal{L}[1] - r\mathcal{L}[v(t)]$$

$$s^\beta V(s) - \sum_{k=0}^0 s^{\beta-1-k} v^k(0) = r\frac{1}{s} - rV(s)$$

$$s^\beta V(s) - s^{\beta-1}v(0) = r\frac{1}{s} - rV(s)$$

$$V(s)(s^\beta + r) = rs^{-1} + v(0)s^{\beta-1}$$

$$V(s) = r \left[\frac{s^{-1}}{s^\beta + r} \right] + v(0) \left[\frac{s^{\beta-1}}{s^\beta + r} \right].$$

Assim, aplicando a transformada de Laplace inversa e usando as equações (13) e (14),

$$\begin{aligned}
v(t) &= \mathcal{L}^{-1} \mathcal{L}[v(t)] \\
&= \mathcal{L}^{-1}[V(s)] \\
&= \mathcal{L}^{-1} \left[r \left[\frac{s^{-1}}{s^\beta + r} \right] + v(0) \left[\frac{s^{\beta-1}}{s^\beta + r} \right] \right] \\
&= r \mathcal{L}^{-1} \left[\frac{s^{-1}}{s^\beta + r} \right] + v(0) \mathcal{L} \left[\frac{s^{\beta-1}}{s^\beta + r} \right] \\
&= rt^\beta E_{\beta, \beta+1}(-rt^\beta) + v(0) E_\beta(-rt^\beta).
\end{aligned}$$

Pela equação (12), temos que

$$E_{\beta, \beta+1}(-rt^\beta) = \frac{1 - E_\beta(-rt^\beta)}{rt^\beta}.$$

Substituindo na equação acima,

$$\begin{aligned}
v(t) &= rt^\beta \left[\frac{1 - E_\beta(-rt^\beta)}{rt^\beta} \right] + v(0) E_\beta(-rt^\beta) \\
&= -[-1 + E_\beta(-rt^\beta)] + v(0) E_\beta(-rt^\beta) \\
&= 1 + E_\beta(-rt^\beta)[v(0) - 1].
\end{aligned}$$

Como $v(t) = 1/N(t)$, a solução fracionária da equação logística é dada por

$$N(t) = \frac{1}{1 + \left[\frac{1}{N(0)} - 1 \right] E_\beta(-rt^\beta)}. \quad (58)$$

É importante mencionar que a equação (58) não representa a solução da equação logística fracionária,

$$\frac{d^\beta}{dt^\beta} N(t) = rN(t) [1 - N(t)],$$

e sim a equação logística linearizada, equação (57). Embora sejam similares, elas não coincidem sempre, uma vez que não se sabe ao certo como funciona a regra da cadeia

para a derivada fracionária (Cardoso & Camargo, 2015). Por outro lado, observa-se que

$$\lim_{\beta \rightarrow 1} N(t) = \frac{1}{1 + \left[\frac{1}{N(0)} - 1 \right] E_{\beta}(-rt^{\beta})} = \frac{1}{1 + \left[\frac{1}{N(0)} - 1 \right] e^{-rt}},$$

recuperando a solução da equação logística de ordem inteira. Também acontece que em longo prazo,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = 1,$$

ou seja, a população converge para a capacidade de suporte.

Na Figura 12, está representação gráfica da equação logística fracionária, considerando $N(0) = 0.2$ e $r = 1$ em escala 1 : 100.

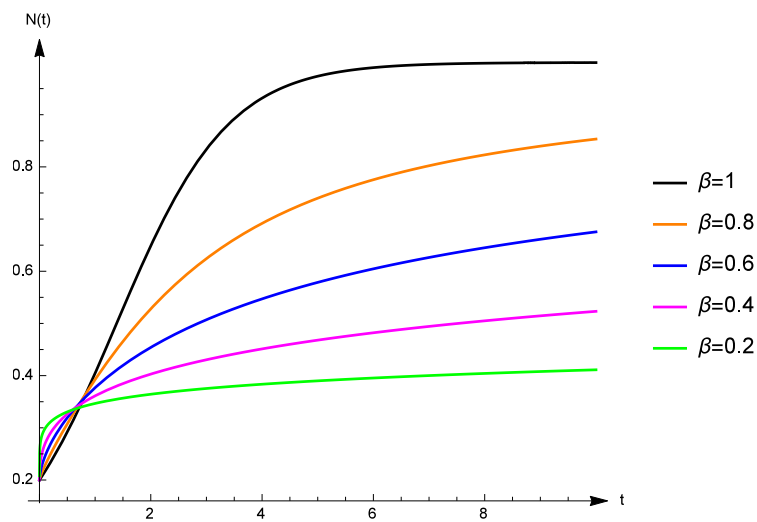


Figura 12 - Solução obtida da equação fracionária (58), para $0 < \beta \leq 1$. Condições iniciais: $N(0) = 0.2$ e $r = 1$.

Quando $\beta = 1$, isto é, derivada de ordem inteira, temos o tumor convergindo rapidamente para seu tamanho máximo, no entanto, quando consideramos a derivada fracionária no modelo, ao diminuir a ordem desta derivada o crescimento das células malignas para o valor de suporte é mais lento.

7.3 Modelo de Dinâmica Tumoral

Com base nos trabalhos de Martin et al. (2015); Rodrigues & Mancera (2013); Rodrigues et al. (2012); Kuznetsov & Makalkin (1994); Rodrigues (2011); Pillis & Radunskaya (2001) apresentaremos o modelo de dinâmica tumoral (Martin et al., 2015; Rodrigues & Mancera, 2013; Rodrigues, 2011) a fim de melhor descrevê-la com o auxílio do cálculo de ordem não-inteira.

Muitos trabalhos fazem uso da modelagem matemática para explicar aspectos experimentais e teóricos do desenvolvimento de estratégias de tratamento que utilizam componentes do sistema imunológico para combater o câncer. Por exemplo, Kirschner & Panetta (1998) utilizam um modelo matemático de três equações diferenciais ordinárias para analisar a influência da imunoterapia através da dinâmica entre células tumorais e dois componentes específicos do sistema imunológico, a Interleucina-2 (IL-2)¹² e as células efetoras¹³. Utilizando sistemas de equações diferenciais ordinárias, Pillis & Radunskaya (2001) e Pillis et al. (2007) desenvolveram modelos que levam em conta a interação do sistema imunológico com o crescimento tumoral, incluindo também tratamento quimioterápico. Seguindo o modelo matemático proposto por Pillis & Radunskaya (2003), Pillis & Radunskaya (2006) desenvolveram um modelo que leva em conta a interação de células tumorais com componentes específicos do sistema imunológico e a ação da quimioterapia e da imunoterapia no sistema. No trabalho de Dudley et al. (2002) foram realizados experimentos com pacientes utilizando componentes do sistema imunológico reativos à presença de células cancerosas, selecionados e clonados *in vitro*. A partir das simulações numéricas do modelo, foi observado que, dependendo do tamanho do tumor no momento em que se iniciam os tratamentos, apenas com a combinação dos

¹²Interleucina-2 é um medicamento anti-cancerígeno. Consiste no fortalecimento do sistema imunológico das células e na produção de Citocinas, uma substância fundamental para a defesa do organismo.

¹³As células efetoras, como o próprio nome já diz, combatem especificamente a partícula infecciosa, impedindo sua proliferação.

tratamentos quimioterápico e imunoterápicos o tumor é erradicado.

Como visto no trabalho de Rodrigues (2011), em relação ao tratamento quimioterápico, há situações nas quais o medicamento é administrado (ou infundido) ininterruptamente por alguns dias (Baxter, Genuxal (ciclofosfamida), 2005). Se tal administração se dá a uma taxa constante, então $q(t) = q$ (constante) > 0 , em que $q(t)$ representa infusão da droga. Entretanto, na maioria dos protocolos, administra-se droga(s) em intervalos de tempo fixos e assim $q(t)$ é uma função periódica. Neste último caso, como o tempo gasto na infusão é muito menor que o tempo total de tratamento do paciente, admitimos que a droga interage imediatamente com o tumor. Neste trabalho, estudaremos apenas o tratamento quimioterápico com infusão constante.

Com base nos modelos de dinâmica tumoral de Martin et al. (2015); Rodrigues et al. (2012); Rodrigues & Mancera (2013); Kuznetsov & Makalkin (1994); Rodrigues (2011); Pillis & Radunskaya (2001), apresentaremos a seguir o sistema de equações envolvendo células tumorais, sistema imunológico e tratamento quimioterápico. Resolveremos esse sistema utilizando o método MSGDTM visto no capítulo anterior para derivada de ordem inteira $\beta = 1$, e depois analisaremos diferentes cenários com a mudança da ordem da derivada fracionária.

7.3.1 Modelo de Dinâmica Tumoral: Células Tumorais, Sistema Imunológico e tratamento quimioterápico

A seguir, apresentaremos o modelo de dinâmica tumoral com base nos trabalhos de Martin et al. (2015); Rodrigues & Mancera (2013); Rodrigues (2011). Denotamos N como sendo o número de células tumorais, I o número de células do

sistema imunológico e Q a quantidade de quimioterapia.

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{k}\right) - c_1IN - \frac{\mu NQ}{a + Q}, \\ \frac{dI}{dt} = s - d_1I + \frac{\rho IN}{\gamma + N} - c_2IN - \frac{\delta IQ}{d + Q}, \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q, \end{cases} \quad (59)$$

em que r é a taxa de crescimento para a população tumoral, k a capacidade de suporte desta população, ρ e γ estão relacionadas a antigenicidade¹⁴ das células tumorais, γ é o limite máximo de células imunológicas, ρ é a taxa de resposta imunológica à presença das células tumorais, s fonte de células imunológicas no sistema, d_1 taxa de mortalidade de I , $-c_1IN$ e $-c_2IN$, estão, respectivamente, relacionadas a morte tumoral devido à ação do sistema imunológico, e a inativação das células imunológicas quando agindo nas células tumorais. A função $q(t)$ representa a infusão da droga, λQ é o decaimento da droga, com λ a taxa de decaimento de um dado agente quimioterápico, μ e δ são as taxas de tratamento das células tumorais e imunológicas, respectivamente e a e d determinam a velocidade de resposta à droga.

A seguir, iremos aplicar a derivada de ordem não-inteira juntamente com o método MSGDTM, a fim de encontrar soluções de ordem inteira e fracionária para este sistema.

7.3.2 Cálculo Fracionário e MSGDTM

Utilizando a derivada fracionária de Caputo¹⁵ de ordem $0 < \beta \leq 1$ na equação (59) temos

¹⁴Capacidade de provocar a formação de anticorpos.

¹⁵Por conveniência faremos a seguinte mudança de notação para a derivada fracionária de Caputo:

$*D^\beta f(x) = D^\beta f(x)$.

$$\begin{cases} \frac{d^{\beta_1} N}{dt^{\beta_1}} = rN \left(1 - \frac{N}{k}\right) - c_1 IN - \frac{\mu N Q}{a + Q}, \\ \frac{d^{\beta_2} I}{dt^{\beta_2}} = s - d_1 I + \frac{\rho IN}{\gamma + N} - c_2 IN - \frac{\delta I Q}{d + Q}, \\ \frac{d^{\beta_3} Q}{dt^{\beta_3}} = q(t) - \lambda Q. \end{cases} \quad (60)$$

Para fins de implementação do método MSGDTM, vamos renomear a capacidade de suporte $k = k_1$. Aplicando a transformada diferencial vista no capítulo anterior na equação (60), podemos escrever:

$$\begin{cases} \mathcal{N}(k+1) = G_{1,k} \left[r\mathcal{N}(k) - \frac{r}{k_1} \sum_{l=0}^k \mathcal{N}(l)\mathcal{N}(k-l) - c_1 \sum_{l=0}^k \mathcal{I}(l)\mathcal{N}(k-l) - \frac{\mu}{a} \sum_{l=0}^k \mathcal{N}(l)\mathcal{Q}(k-l) \right], \\ \mathcal{I}(k+1) = G_{2,k} \left[s\phi(k) - d_1 \mathcal{I}(k) - \frac{\rho}{\gamma} \sum_{l=0}^k \mathcal{I}(l)\mathcal{N}(k-l) - c_2 \sum_{l=0}^k \mathcal{I}(l)\mathcal{N}(k-l) - \frac{\delta}{d} \sum_{l=0}^k \mathcal{I}(l)\mathcal{Q}(k-l) \right], \\ \mathcal{Q}(k+1) = G_{3,k} [q\phi(k) - \lambda \mathcal{Q}(k)], \end{cases} \quad (61)$$

sendo $G_{i,k} = \frac{\Gamma(\beta_i k + 1)}{\Gamma(\beta_i(k+1) + 1)}$ para $i = 1, 2, 3$ e $\phi(k) = \begin{cases} 1 & \text{se } k = 0, \\ 0 & \text{se } k \neq 0. \end{cases}$

Pelo MSGDTM, a série de solução para o sistema (60) com $S = 4$ é:

$$N(t) = \begin{cases} \sum_{k=0}^S \mathcal{N}_1(k) t^{\beta_1 k} & \text{se } t \in [t_0, t_1], \\ \sum_{k=0}^S \mathcal{N}_2(k) (t - t_1)^{\beta_1 k} & \text{se } t \in [t_1, t_2], \\ \vdots & \\ \sum_{k=0}^S \mathcal{N}_M(k) (t - t_{M-1})^{\beta_1 k} & \text{se } t \in [t_{M-1}, t_M], \end{cases} \quad (62)$$

$$I(t) = \begin{cases} \sum_{k=0}^S \mathcal{I}_1(k)t^{\beta_2 k} & \text{se } t \in [t_0, t_1], \\ \sum_{k=0}^S \mathcal{I}_2(k)(t - t_1)^{\beta_2 k} & \text{se } t \in [t_1, t_2], \\ \vdots & \\ \sum_{k=0}^S \mathcal{I}_M(k)(t - t_{M-1})^{\beta_2 k} & \text{se } t \in [t_{M-1}, t_M], \end{cases} \quad (63)$$

e

$$Q(t) = \begin{cases} \sum_{k=0}^S \mathcal{Q}_1(k)t^{\beta_3 k} & \text{se } t \in [t_0, t_1], \\ \sum_{k=0}^S \mathcal{Q}_2(k)(t - t_1)^{\beta_3 k} & \text{se } t \in [t_1, t_2], \\ \vdots & \\ \sum_{k=0}^S \mathcal{Q}_M(k)(t - t_{M-1})^{\beta_3 k} & \text{se } t \in [t_{M-1}, t_M], \end{cases} \quad (64)$$

sendo que cada $\mathcal{N}_j(k)$, $\mathcal{I}_j(k)$ e $\mathcal{Q}_j(k)$ para $j = 1, 2, \dots, M$ satisfaz a seguinte relação:

$$\begin{cases} \mathcal{N}_j(k+1) = G_{1,k} \left[r\mathcal{N}_j(k) - \frac{r}{k_1} \sum_{l=0}^k \mathcal{N}_j(l)\mathcal{N}_j(k-l) - c_1 \sum_{l=0}^k \mathcal{I}_j(l)\mathcal{N}_j(k-l) - \frac{\mu}{a} \sum_{l=0}^k \mathcal{N}_j(l)\mathcal{Q}_j(k-l) \right], \\ \mathcal{I}_j(k+1) = G_{2,k} \left[s\phi(k) - d_1\mathcal{I}_j(k) - \frac{\rho}{\gamma} \sum_{l=0}^k \mathcal{I}_j(l)\mathcal{N}_j(k-l) - c_2 \sum_{l=0}^k \mathcal{I}_j(l)\mathcal{N}_j(k-l) - \frac{\delta}{d} \sum_{l=0}^k \mathcal{I}_j(l)\mathcal{Q}_j(k-l) \right], \\ \mathcal{Q}_j(k+1) = G_{3,k} [q\phi(k) - \lambda\mathcal{Q}_j(k)]. \end{cases} \quad (65)$$

A seguir apresentaremos a tabela de valores das constantes com base nos trabalhos de Martin et al. (2015); Kuznetsov & Makalkin (1994); Rodrigues (2011); Pillis & Radunskaya (2001); Spratt et al. (1996); Baxter, Genuxal (ciclofosfamida) (2005)¹⁶.

¹⁶Assumimos baixo valor de μ com o objetivo de analisar o modelo com baixa interferência da quimioterapia nas células tumorais. Depois analisaremos o modelo para $\mu = 7$. Em relação ao valor de δ , levamos em consideração que o efeito da quimioterapia é menor sobre o sistema imunológico.

Tabela 4. Parâmetros para o modelo de câncer da Equação (59).

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência
r	10^{-2}	dia ⁻¹	(Spratt et al., 1996)
k_1	10^8	célula	Valor estimado, (Martin et al., 2015)
c_1	10^{-11}	célula dia ⁻¹	(Kuznetsov & Makalkin, 1994)
μ	1.5	dia ⁻¹	-
a	2×10^3	mg	(Rodrigues, 2011; Martin et al., 2015)
s	10^6	-	-
d_1	2×10^{-1}	dia ⁻¹	(Pillis & Radunskaya, 2001)
ρ	18×10^{-2}	dia ⁻¹	(Martin et al., 2015)
γ	10^2	célula	(Pillis & Radunskaya, 2001)
c_2	10^{-12}	célula dia ⁻¹	(Martin et al., 2015)
δ	8×10^{-2}	dia ⁻¹	-
d	5×10^6	mg	(Martin et al., 2015)
λ	4.16	dia ⁻¹	(Baxter, Genuxal (ciclofosfamida), 2005)

Utilizando os valores de parâmetros listados na Tabela 4, apresentaremos simulações numéricas do comportamento tumoral e imunológico para administração de quimioterapia com infusão contínua, $q = 10.5$ mg/dia.

A Figura 13 retrata o comportamento ao longo do tempo, em dias, referente ao sistema de equações (59) para derivada de ordem inteira $\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = 1$, sujeita às condições iniciais¹⁷ $N(0) = 10^2$ células tumorais, $I(0) = 10^3$ células do sistema imunológico e $Q(0) = 0$ para o tratamento quimioterápico. Consideramos que o número de células tumorais esteja em desenvolvimento, uma vez que cerca de 10^{12} células tumorais implica num tumor praticamente letal ao ser humano. Consideramos também um maior número de células do sistema imunológico devido a existência

¹⁷Condições iniciais atribuídas segundo a conveniência do sistema.

do tumor.

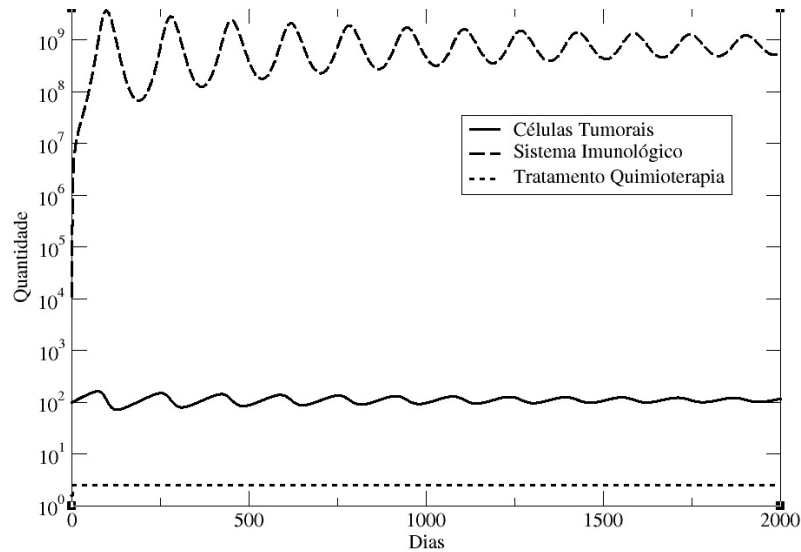


Figura 13 - Comportamento em relação ao tempo (dias) das células tumorais, sistema imunológico e o tratamento de quimioterapia. Condição inicial: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$.

Inicialmente, existe um crescimento mais acentuado de células tumorais, e conseqüentemente o sistema imunológico cresce no combate ao crescimento tumoral. Assim, existe a competição entre as células (malignas e tumorais) até que haja um controle no crescimento de células cancerosas. Sobre a ordem de grandeza das células tumorais, sabe-se que um tumor é visível aos raios X quando possui 10^8 células, clinicamente palpáveis em humano a partir de 10^9 células, e que pessoas com a doença não sobrevivem após o tumor atingir por volta de 10^{12} células $\approx 1kg$ (Weinberg, 2008; Rodrigues, 2011).

Na Figura 14 e na Figura 15, exibiremos o comportamento das células tumorais e do sistema imunológico, respectivamente, quando variamos a ordem da derivada fracionária referente ao sistema imunológico, β_2 ¹⁸.

Em relação à Figura 14, quando diminuimos a ordem da de-

¹⁸Devido a limitações do programa computacional na elaboração dos gráficos, considere: $\beta_1, \beta_2, \beta_3 = B1, B2, B3$

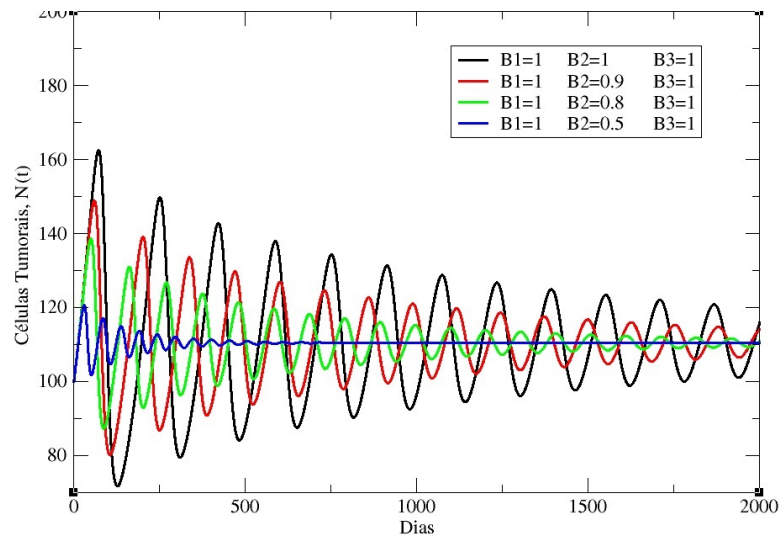


Figura 14 - Comportamento das células tumorais em relação ao tempo (dias), quando variamos a ordem da derivada fracionária do sistema imunológico β_2 . Condições iniciais: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$.

rivada fracionária do sistema imunológico, as células tumorais oscilam aparentemente com maior frequência, no entanto, tendem a se estabilizar mais rápido, como podemos ver em $\beta_2 = 0,5$, ou seja, o sistema imunológico fica mais “agressivo” no combate às células malignas. Podemos também fazer essa mesma ligação em uma reportagem intitulada “Combinação de drogas em teste reduz tumores agressivos em 60 por cento” pelo site BBC de James Gallagher, cita que a combinação de duas drogas em estudo que estão ligadas ao campo da medicina, tenta aproveitar o próprio sistema imunológico para combater o câncer, campo que está se desenvolvendo rapidamente. (http://www.bbc.com/portuguese/noticias/2015/06/150601_melanoma_drogas_tumor_lab; acessado em 8 out 2015).

O crescimento tumoral se torna constante a 110 células, o que representaria uma massa tumoral inofensiva ao ser humano caso continuasse neste tamanho. Tal situação nos remete a ideia de que, em alguns casos, a busca pela contenção e pelo controle do crescimento tumoral é tão importante quanto a busca pela erradicação

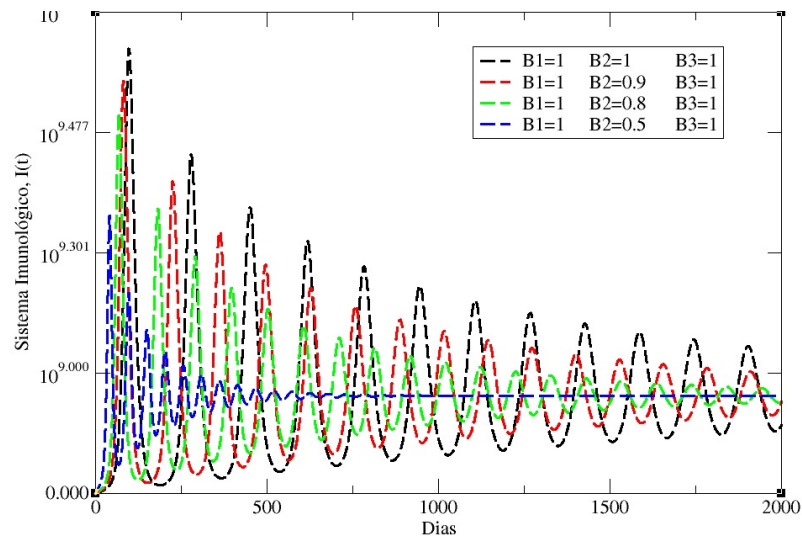


Figura 15 - Comportamento do sistema imunológico em relação ao tempo (dias), quando variamos a ordem da derivada fracionária do sistema imunológico β_2 . Condições iniciais: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$.

total do mesmo (Martin et al., 2015). Segundo a reportagem publicada na Scientific American - Brasil, de Brendan Borrell intitulada “Estabilizar o câncer pode ser mais importante que curá-lo”, Robert Gatenby, do Moffitt Cancer Center (MCC), num artigo na revista Nature, diz estar convencido de que altas doses de quimioterapia prejudicam o sistema imunológico do paciente e estimulam o crescimento de novos tipos de câncer resistentes à quimioterapia, sem esperança de cura. Em vez de curar o câncer ele sugere que os médicos tentem estabilizar o tumor num tamanho tolerável. (http://www2.uol.com.br/sciam/noticias/estabilizar_o_cancer_pode_ser_mais_importante_que_cura-lo.html; acessado em 08 out. 2015).

Nas Figuras 16 e 17 representamos o comportamento das células tumorais e do sistema imunológico, respectivamente, variando a ordem da derivada fracionária das células malignas, β_1 .

Nota-se, na Figura 16, que quando diminuimos a ordem da derivada fracionária referente às células tumorais, essas células malignas tem um comportamento mais agressivo inicialmente, oscilam com maior frequência e assumem tama-

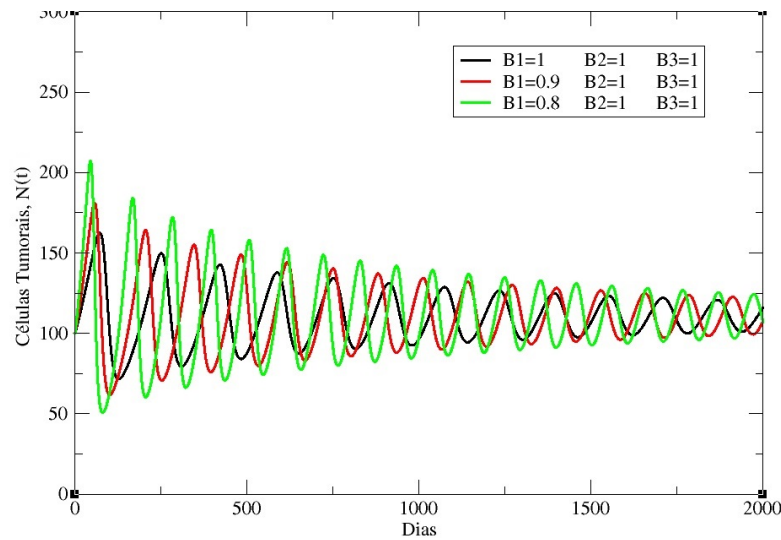


Figura 16 - Comportamento das células tumorais em relação ao tempo (dias), quando variamos a ordem da derivada fracionária referente às células tumorais β_1 . Condições iniciais: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$.

nhos maiores. O mesmo acontece com o sistema imunológico, oscila aparentemente na mesma frequência que as células tumorais no combate do seu crescimento, Figura 17.

Assim, nota-se que quando variamos a ordem da derivada fracionária referente ao sistema imunológico, as células tumorais se tornam menos agressivas e assumem um tamanho constante mais rapidamente. Assim, vamos analisar o modelo considerando o valor de taxa de tratamento da células tumoral maior, $\mu = 7 \text{ dia}^{-1}$, e variando a derivada fracionária referente ao sistema imunológico.

Pela Figura 18, quando aumentamos o valor de μ referente ao combate de células tumorais pelo tratamento quimioterápico, as células malignas pouco variam e se tornam constantes. Além disso, quanto menor a ordem da derivada fracionária referente ao sistema imunológico, maior será o combate pelo crescimento dessas células.

Portanto, como visto no trabalho do Martin et al. (2015), observamos uma ação eficiente do sistema imunológico munido com o aumento da taxa

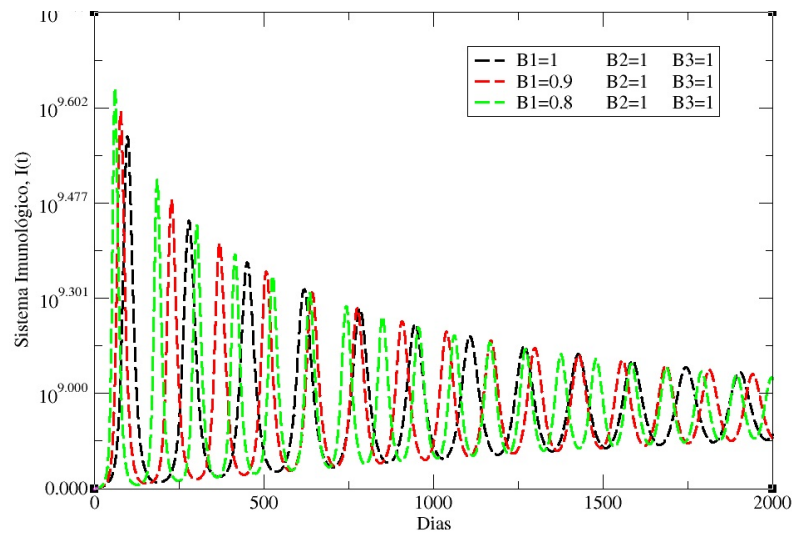


Figura 17 - Comportamento do sistema imunológico em relação ao tempo (dias), quando variamos a ordem da derivada fracionária referente às células tumorais β_1 . Condições iniciais: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$.

de mortalidade de células tumorais devido o tratamento quimioterápico, sobre as células tumorais, resultando na estabilização na população de células tumorais em uma quantidade praticamente inofensiva, possibilitando uma maior sobrevida para o indivíduo.

Para $\beta_2 = 0.5$, a curva de células tumorais tem praticamente o mesmo comportamento do modelo logístico fracionário de ordem inteira, como visto na Figura 12. Surge a questão: Podemos considerar que o modelo logístico de ordem inteira, é um caso particular do sistema fracionário, equação (59) (células tumorais, sistema imunológico e tratamento quimioterápico) quando existe uma grande influência do sistema imunológico e um alto índice de mortalidade de células tumorais devido o tratamento quimioterápico?

A Figura 19 exhibe o comportamento das células tumorais quando variamos a ordem da derivada fracionária referente as células malignas para $\mu = 7$. Ao diminuir a ordem da derivada fracionária, o comportamento das células cancerosas se tornam mais agressivas inicialmente, no entanto, elas se tornam constantes

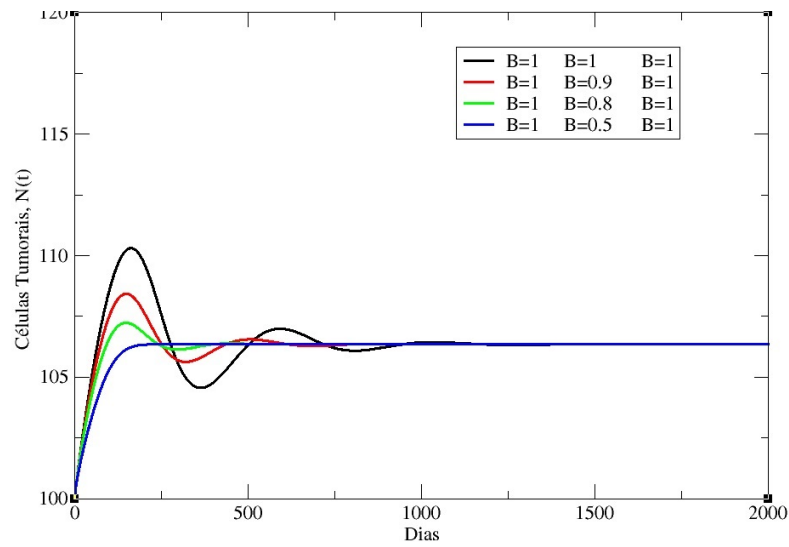


Figura 18 - Comportamento das células tumorais em relação ao tempo (dias), quando variamos a ordem da derivada fracionária referente ao sistema imunológico β_2 . Condições iniciais: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$.

praticamente no mesmo período para β_1 maior.

Assim, com o auxílio da modelagem fracionária podemos simular diversos cenários do comportamento das células tumorais sob a ação do sistema imunológico e tratamento quimioterápico. Encontrar dados verídicos em pacientes não é tão simples quando se trata de câncer. Assim, nos baseamos em informações e trabalhos já desenvolvidos em busca de simular o comportamento da doença o mais próximo possível da realidade.

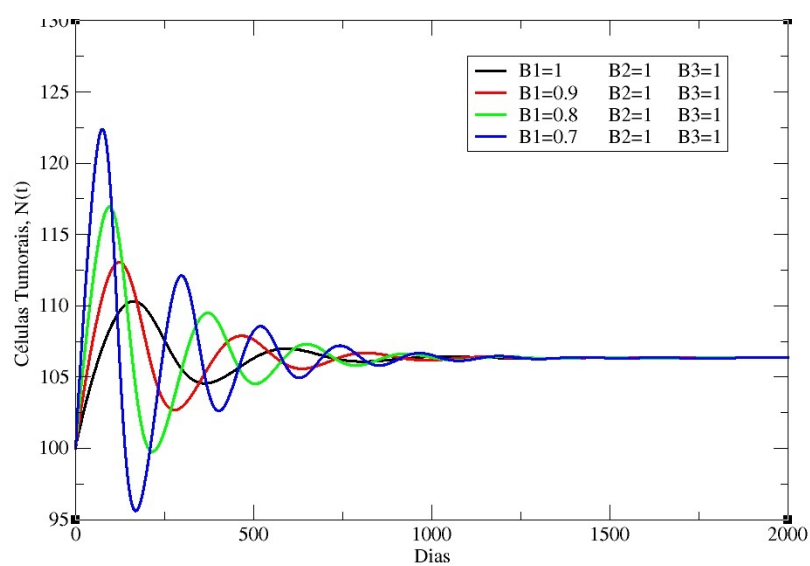


Figura 19 - Comportamento das células tumorais em relação ao tempo (dias), quando variamos a ordem da derivada fracionária referente às células tumorais β_1 . Condições iniciais: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$.

7.4 Trabalhos Futuros

7.4.1 Método MSGDTM Aplicado na Equação de Malthus e na Equação Logística

Aplicando o método MSGDTM nas duas equações (Malthus e Logístico), nota-se um comportamento contrário quando comparado com a solução exibida numericamente em ambas as equações. A seguir, estão os gráficos para a equação de Malthus e Logística nos dois métodos de solução.

Analisaremos o comportamento inesperado quando comparado os dois métodos de solução, assim como já fizemos para equação de Malthus nos intervalos de $0 < \beta \leq 1$ e $1 < \beta \leq 2$ (Kuroda et al., 2016).

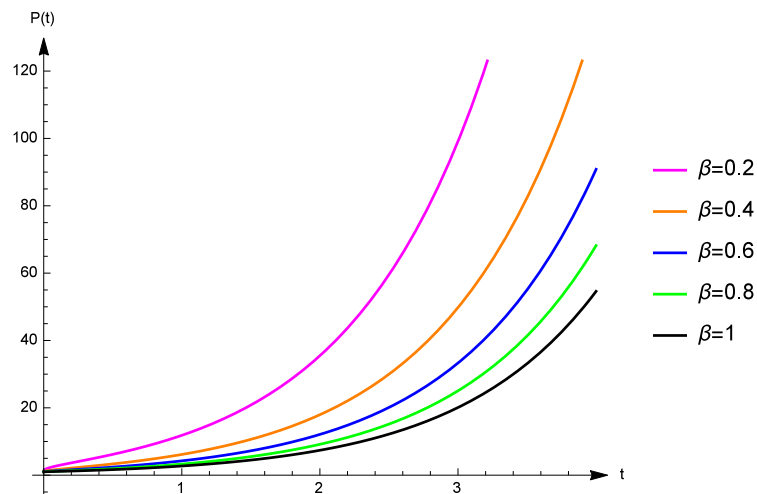


Figura 20 - Gráfico do crescimento tumoral fracionário de Malthus, para valores de $0 < \beta \leq 1$ obtida analiticamente.

Tudo indica que o comportamento inesperado entre o resultado obtido pela forma analítica e pelo método numérico MSGDTM esteja relacionado com aspectos essenciais do problema de valor inicial e da não-localidade da derivada fracionária. Tal situação nos remete a seguir nos estudos investigando se o método multi-passo é realmente o mais adequado para resolução em problemas envolvendo derivada de ordem não-inteira.

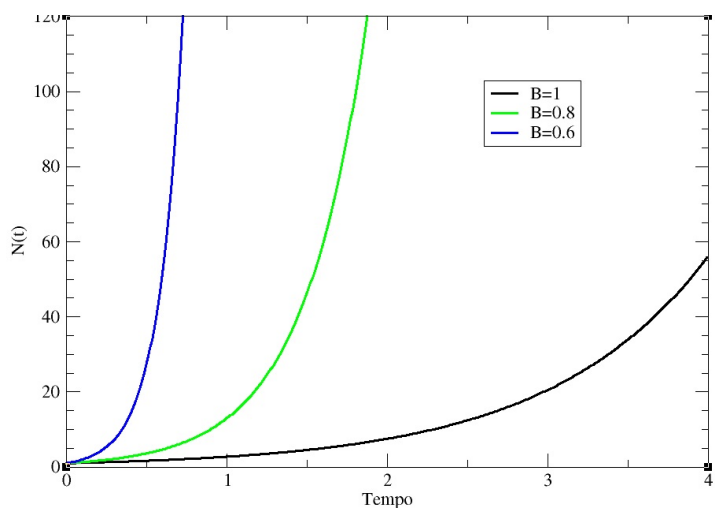


Figura 21 - Gráfico do crescimento tumoral fracionário de Malthus, para valores de $0 < \beta \leq 1$ obtida por método computacional.

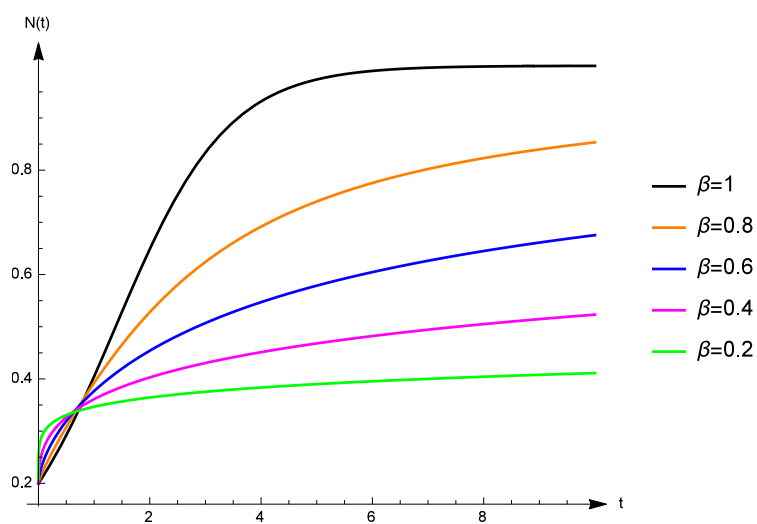


Figura 22 - Gráfico da equação logística fracionária, para valores de $0 < \beta \leq 1$ obtida analiticamente.

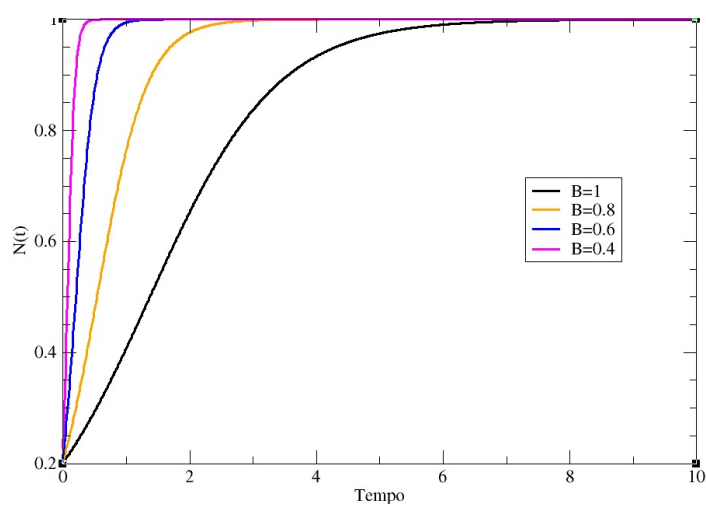


Figura 23 - Gráfico da equação logística fracionária, para valores de $0 < \beta \leq 1$ obtida por método computacional.

8 CONCLUSÕES

Com o objetivo de analisar modelagem fracionária de modelos matemáticos que descrevam a dinâmica tumoral com base nos trabalhos de Varalta et al. (2014); Martin et al. (2015); Rodrigues & Mancera (2013); Rodrigues et al. (2012); Kuznetsov & Makalkin (1994); Rodrigues (2011); Pillis & Radunskaya (2001), fizemos um estudo minucioso sobre o crescimento exponencial de Malthus, equação logística e um sistema envolvendo células tumorais, sistema imunológico e tratamento quimioterápico. Em relação à equação de Malthus, percebemos que para a derivada fracionária de Caputo $0 < \beta \leq 1$, quanto menor a ordem desta derivada, mais acentuado será o crescimento do tumor, assim, tomamos $1 < \beta \leq 2$ nota-se que esta modelagem parece ser mais conveniente para descrever o crescimento de células tumorais no meio ideal, pois não há um crescimento tão acentuado da população.

Quanto à modelagem feita na equação logística, ao diminuir a ordem da derivada fracionária o crescimento das células malignas é menos acentuado, uma vez que existe competição por recursos vitais, demorando mais tempo para que o tumor atinja seu tamanho máximo.

Quanto ao sistema de equações referente a células tumorais, sistema imunológico e tratamento quimioterápico, utilizamos o método MSGDTM (método utilizado para encontrar as soluções do sistema numericamente) e fizemos uma análise de acordo com a mudança da ordem da derivada fracionária das diferentes equações. Quando diminuimos a ordem da derivada fracionária do sistema imunológico, as células tumorais oscilam aparentemente com maior frequência, no entanto, tendem a se estabilizar mais rápido. Em um outro “olhar”, podemos dizer que a diminuição da ordem da derivada do sistema imunológico implica em sua “agressividade” no

combate as células malignas, tornando-as estáveis.

Quando munimos a diminuição da derivada fracionária referente ao sistema imunológico com a alto índice de mortalidade de células tumorais devido o tratamento quimioterápico, as células tumorais tem um alto crescimento inicialmente, mas acabam se estabilizando rapidamente.

Baseado em informações e trabalhos já desenvolvidos em busca de simular o comportamento do câncer o mais próximo possível da realidade, a modelagem fracionária nos possibilitou simular diversos cenários do comportamento das células tumorais, uma vez que não é tão simples encontrar dados verídicos sobre o comportamento da doença em pacientes.

As equações diferenciais de ordem fracionária são naturalmente relacionadas com sistemas de memória, uma vez que não são operadores locais, isto é, o cálculo da derivada fracionária leva em consideração os valores fornecidos em tempos passados, diferenciando do cálculo usual (operador local)(Kuroda et al., 2016). O que nos leva a pensar que o comportamento inesperado entre o resultado obtido da equação logística e da equação de Malthus pela forma analítica e pelo método numérico MSGDTM seja consequência da não localidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-HALIM HASSAN, I. H. Application to Differential Transformation Method for Solving Systems of Differential Equations. **Applied Mathematical Modelling**, v.32, n.12, p.2552–2559, 2008.

ARAFA, A. A. M.; HANAFY, I. M.; GOUDA, M. I. Stability Analysis of Fractional Order HIV Infection of CD4+ T Cells With Numerical Solutions. **Journal of Fractional Calculus and Applications**, v.7, n.1, p.36–45, 2016.

ARSHAD, S.; SOHAIL, A.; JAVED, S. Dynamical Study of Fractional Order Tumor Model. **International Journal of Computational Methods**, v.12, n.5, p.12, 2015.

ATICI, F. M.; SENGUL, S. Modeling With Fractional Difference Equations. **Journal of Mathematical Analysis and Applications**, v.369, p.1–9, 2010.

BAGLEY, R. On the Fractional Order Initial Problem and its Engineering Applications. In: Nihon University, 1986. **Proceeding of the International Conference of Fractional Calculus and its Applications**; resumos. Tokyo: College of Engineering, 1986.

BASSANEZI, R. C. **Modelagem como Estratégia Metodológica no Ensino da Matemática**. São Paulo:IMESC/Unicamp: Boletim de Educação da SBMAC, 1994.

BAXTER, GENUXAL (CICLOFOSFAMIDA). . In: ALAMTEC (Ed.). **Guia Prático de Prescrição e Consulta**. São Paulo: Aquaprint, 2005. p.197.

BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. **Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno**. Oitava Edição. Rio de Janeiro: LTC, 2006. 235p.

BRASIL. Bases do tratamento. In: INCA (Ed.). **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração de ensino**. Rio de Janeiro: INCA, 2008. p.57,414,449.

CAMARGO, R. F. Do Teorema de Cauchy ao Método de Cagniard. Campinas, 2005. 118p. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas.

CAMARGO, R. F. Cálculo Fracionário e Aplicações. Campinas, 2009. 135p. Tese (Doutorado) - Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas.

CAMARGO, R. F.; OLIVEIRA, E. C. **Cálculo Fracionário**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2015. 184p.

CAPP, C.; ZENNIG, N.; WAJNERA, S.; MAIA, A. L. Papel do Fator de Crescimento Endotelial Vascular nos Carcinomas de Tireóide. **Clinical & Biomedical Research**, v.29, n.1, p.1–9, 2009.

CARDOSO, L. C.; CAMARGO, R. F. Equação Diferencial de Bernoulli Fracionária. In: 1, SBMAC, 2015. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics**; resumos. Vitória-ES: CMAC, 2015. 7.

DEBNATH, L. Recent Applications of Fractional Calculus to Science and Engineering. **International Journal of Mathematics**, p.3413–3442, 2003.

DENG, W. Short Memory Principle and a Predictor-Corrector Approach for Fractional differential Equations. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, v.206, n.1, p.174–188, 2007.

DIEFENBACH, A.; JENSEN, E. R.; JAMIESON, A. M.; RAULET, D. H. Rael and H60 Ligands of the NKG2D Receptor Stimulate Tumour Immunity. **Nature**, v.413, n.6842, p.165–171, 2001.

DING, Y.; YE, H. A Fractional-order Differential Equation Model of HIV Infection of CD4+ T-cells. **Mathematical and Computer Modelling**, v.50, p.386–392, 2009.

DOS SANTOS, J. P. C.; CARDOSO, A.; FERREIRA, E. C.; FRANCO, J. C.; JÚNIOR, J. C. S. Cálculo de Ordem Fracionária e Aplicações. In: v.1, Universidade Estadual Paulista - UNESP, 2012. **Sigmae**; resumos. Alfenas: , 2012. 18-32.

DUDLEY, M. E.; WUNDERLICH, J. R.; ROBBINS, P. F.; YANG, J. C.; HWU, P.; SCHWARTZENTRUBER, D. J.; TOPALIAN, S. L.; SHERRY, R.; RESTIFO, N. P.; HUBICKI, A. M.; ROBINSON, M. R.; RAFFELD, M.; DURAY, P.; SEIPP, C. A.; ROGERS-FREEZER, L.; MORTON, K. E.; MAVROUKAKIS, S. A.; WHITE, D. E.; ROSENBERG, S. A. Cancer Regression and Autoimmunity in Patients After Clonal Repopulation With Antitumor Lymphocytes. **Science**, v.298, p.850–854, 2002.

EL-SAYED, A. M. A.; RIDA, S. Z.; ARAFA, A. A. M. On the Solutions of Time-fractional Bacterial Chemotaxis in a Diffusion Gradient Chamber. **International Journal of Nonlinear Science**, v.7, n.4, p.485–492, 2009.

ERDÉRLYI, A. Fractional Integrals of Generalized Functions. In: University of New Haven, 1974. **Proceeding of the International Conference of Fractional Calculus and its Applications**; resumos. New York: , 1974.

FREIHAT, A.; MOMANI, S. Application of Multistep Generalized Differential Transform Method for the Solutions of the Fractional-Order Chua's System. **Discrete Dynamics in Nature and Society**, v.2012, n.427393, p.12, 2012.

GOKDOGAN, A.; YILDIRIM, A.; MERDAN, M. Solving a Fractional Order Model of HIV Infection of CD4+ T Cells. **Mathematical and Computer Modelling**, v.54, p.2132–2138, 2011.

GORENFLO, R.; MAINARDI, F. Fractional Calculus: Integral and Differential Equations of Fractional Order. In: Palazzo del Torso, Piazza Garibaldi, 2008. **International Centre for Mechanical Sciences**; resumos. Udine - Itália: , 2008. 223-276.

GRIGOLETTO, E. C. Equações Diferenciais Fracionárias e as Funções de Mittag-Leffler. Campinas, 2014. 138p. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas.

GUERRA, M. R.; GALLO, C. V. M.; AZEVEDO, G.; MENDONÇA, S. Risco de Câncer no Brasil: Tendências e Estudos Epidemiológicos Mais Recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.51, n.3, p.227–234, 2005.

GUTIÉRREZ, R. E.; ROSARIO, J. M.; MACHADO, J. T. Fractional Order Calculus: Basic Concepts and Engineering Applications. **Mathematical Problems in Engineering**, v.2010, p.1–19, 2010.

HEAVISIDE, O. **Electrical Papers**. London: Macmillan, 1892. 594p.

HERNÁNDEZ, L. A. R.; ORTIZ, J. M. Modeling the Tumor Growth With the Theory of Discrete Fractional Calculus. **Acta Universitaria**, v.22, n.2, p.19–22, 2013.

IYIOLA, O. S.; ZAMAN, F. D. A Fractional Diffusion Equation Model for Cancer Tumor. **AIP Advances**, v.4, n.10, p.17, 2014.

KHAN, M. A.; AHMED, S. On Some Properties of Fractional Calculus Operators Associated With Generalized Mittag-Leffler Function. **Thai Journal of Mathematics**, v.11, n.3:1686-0209, p.645 – 654, 2013.

KIRSCHNER, D.; PANETTA, J. C. Modeling Immunotherapy of the Tumor Immune Interaction. **Journal of Mathematical Biology**, v.37, p.235–252, 1998.

KURODA, L. K. B.; GOMES, A. V.; TAVONI, R.; MANCERA, P. F. A.; VARALTA, N.; CAMARGO, R. F. Unexpected Behavior of Caputo Fractional Derivative. **Computational and Applied Mathematics**, p.11, 2015a, doi:10.1007/s40314-015-0301-9.

KURODA, L. K. B.; TAVONI, R.; CAMARGO, R. F. Oscilador Harmônico Fracionário. In: 1, SBMAC, 2015b. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics**; resumos. Vitória - ES: CMAC, 2015b. 2.

KURODA, L. K. B.; TAVONI, R.; MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. Derivada Fracionária de Caputo Aplicada à Biomatemática. In: 1, SOLABIMA, 2015c. **Proceeding Series of the Latin American Congress of Biomathematics**; resumos. Botucatu: IX SOLABIMA, 2015c. 4.

KUZNETSOV, V. A.; MAKALKIN, I. A. Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumors: Parameter Estimation and Global Bifurcation Analysis. **Bulletin of Mathematical Biology**, v.56, n.2, p.295–321, 1994.

LAURENT, H. Sur le Calcul des Dérivées à Indices Quelconques. **Nouvelles Annales de Mathématiques**, v.3, n.3, p.240 – 252, 1884.

LI, M.; LIM, S. C.; CHEN, S. Exact Solution of Impulse Response to a Class of Fractional Oscillators and Its Stability. **Mathematical Problems in Engineering**, v.2010, p.1–19, 2010.

MACKENZIE, D. Mathematical Modeling and Cancer. **Siam News**, v.37, n.1, 2004.

MAGIN, R. L. Fractional Calculus in Bioengineering. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**, v.32, n.1, p.1–104, 2004.

- MAINARDI, F. **Fractional Calculus and Waves in Linear Viscoelasticity: An Introduction to Mathematical Models**. London: Imperial College Press, 2010. 347p.
- MARTIN, N. A.; PACHECO, G. C.; MANCERA, P. F. A. Um Modelo Matemático de Câncer com Quimioterapia e Imunoterapia. In: 1, 2015. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics**; resumos. Natal-RN: XXXV CNMAC, 2015. 6.
- MARTIN, R.; TEO, K. L. **Optimal Control of Drug Administration in Cancer Chemotherapy**. Singapore: World Scientific, 1993. 187p.
- MCBRIDE, A. C.; ROACH, G. F. **Fractional Calculus (Research Notes in Mathematics Series)**. Glasgow: Longman Science and Technology, 1986.
- MILLER, K. S.; ROSS, B. **An Introduction to the Fractional Calculus and Fractional Differential Equations**. Wiley-Interscience, 2015. 384p.
- MIRZAEI, F. Differential Transform Method for Solving Linear and Nonlinear Systems of Ordinary Differential Equations. **Applied Mathematical Sciences**, v.5, n.70, p.3465–3472, 2011.
- MITTAG-LEFFLER, G. M. Sur la Nouvelle fonction $E_\alpha(x)$. **Comptes Rendus de l'Académie des Sciences**, v.II, n.137, p.554–558, 1903.
- MURRAY, J. D. **Mathematical Biology I: An Introduction**. New York: Springer-Verlag, 2002. 551p.
- ODIBAT, Z.; BERTELLE, C.; AZIZ-ALAOUI, M.; DUCHAMP, G. H. E. A Multi-step Differential Transform Method and Application to Non-chaotic or Chaotic Systems. **Computer and mathematics with applications**, v.12, p.15, 2010.
- OLDHAM, K. B.; SPANIER, J. **The Fractional Calculus: Theory and Applications of Differentiation and Integration to Arbitrary Order**. California: Academic Press, 1974. 240p.

OLIVEIRA, E. C. **Funções Especiais com Aplicações**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2005. 288p.

OLIVEIRA, E. C.; MACHADO, J. A. T. A Review of Definitions for Fractional Derivatives and Integral. **Mathematical Problems in Engineering**, v.2014, p.1–6, 2014.

ORTIGUEIRA, M. D.; MACHADO, J. A. T. What is a Fractional Derivative? **Journal of Computational Physics**, v.293, p.4–13, 2015.

OZALP, N.; DEMIRCI, E. A Fractional Order SEIR Model With Vertical Transmission. **Mathematical and Computer Modelling**, v.54, p.1–6, 2011.

PILLIS, L. G.; GU, W.; FISTER, K. R.; HEAD, T.; MAPLES, K.; MURUGAN, A.; NEAL, T.; YOSHIDA, K. Chemotherapy for Tumors: An Analysis of the Dynamics and a Study of Quadratic and Linear Optimal Controls. **Mathematical Biosciences**, v.2008, n.1, p.292–315, 2007.

PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. A Mathematical Tumor Model with Immune Resistance and Drug Therapy: an Optimal Control Approach. **Journal of Theoretical Medicine**, v.3, p.79–100, 2001.

PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. A Mathematical Model of Immune Response to Tumor Invasion. **Mathematical and Computer Modelling**, v.37, p.1221–1224, 2003.

PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. Mixed Immunotherapy and Chemotherapy of Tumors: Modeling, Applications and Biological Interpretations. **Journal of Theoretical Biology**, v.238, p.841–862, 2006.

PODLUBNY, I. **Fractional Differential Equation**. San Diego: Academic Press, 1999. 198p.

PRABHAKAR, T. R. A Singular Integral Equation With a Generalized Mittag - Leffler Function in the Kernel. **Yokohama Mathematical Journal**, v.19, p.7 – 15, 1971.

RODRIGUES, D. S. Modelagem Matemática em Câncer: Dinâmica Angiogênica e Quimioterapia Antineoplásica. Botucatu, 2011. 71p. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista.

RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A. Mathematical Analysis and Simulations Involving Chemotherapy and Surgery on Large Human Tumours Under a Suitable Cell-kill Functional Response. **Mathematical Biosciences and Engineering**, v.10, n.1, p.221–234, 2013.

RODRIGUES, D. S.; PINHO, S. T. R.; MANCERA, P. F. A. Um Modelo Matemático em Quimioterapia. **TEMA**, v.13, n.1, p.1–12, 2012.

ROSENDO, D. C. A Função de Mittag-Leffler. Campinas, 2008. 78p. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas.

ROSS, B. The Development of Fractional Calculus 1695 – 1900. **Historia Mathematica**, v.4, n.1, p.75–89, 1977.

SALIN, T. O.; FARAJ, A. W. A Generalization of Mittag - Leffler Function and Integral Operator Associated With Fractional Calculus. **Journal of Fractional Calculus and Applications**, v.3, n.5, p.1–13, 2012.

SHUKLA, A. K.; PRAJAPATI, J. C. On a Generalization of Mittag - Leffler Function and its Properties. **Journal of Mathematical Analysis and Applications**, v.336, n.2, p.797–811, 2007.

SONIN, N. Y. On Differentiation With Arbitrary Index. **Moscow Mathematical Society**, v.6, n.1, p.1–38, 1869.

SPRATT, J. S.; MEYER, J. S.; SPRATT, J. A. Rates of Growth of Human Neoplasms: Part II. **Journal of Surgical Oncology**, v.61, n.2, p.68–73, 1996.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. World Cancer Report 2014. Rel. téc., World Health Organization, 2014. ISBN: 978-92-832-0429-9.

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

TAVONI, R.; KURODA, L. K. B.; CARDOSO, L. C.; MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. Fractional Gompertz Model and Fractional Logistic Model. **Applied Mathematics (Aceito)**, p.9, 2015a.

TAVONI, R.; KURODA, L. K. B.; MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. Modelo de Gompertz fracionário. In: 1, SOLABIMA, 2015b. **Proceeding Series of the Latin American Congress of Biomathematics**; resumos. Botucatu: IX SOLABIMA, 2015b. 4.

TEODORO, G. S. Cálculo Fracionário e as Funções de Mittag-Leffler. Campinas, 2014. 80p. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas.

VARALTA, N. Das Transformadas Integrais ao Cálculo Fracionário Aplicado à Equação Logística. Botucatu, 2014. 64p. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista.

VARALTA, N.; GOMES, A. V.; CAMARGO, R. F. A Prelude of Fractional Calculus Applied to Tumor Dynamics. **Tendências em Matemática Aplicada e Computacional**, v.2, p.211–221, 2014.

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

WIMAN, A. Uber den Fundamental Satz in der Theorie der Funktionen $E_\alpha(x)$. **Acta Mathematica**, v.29, n.1, p.191–201, 1905.

ZEB, A.; ZAMAN, G.; CHOCHAN, M. I.; MOMANI, S.; ERTURK, V. S. Analytic Numeric Solution for SIRC Epidemic Model on Fractional Order. **Asian Journal of Mathematics and Applications**, v.2013, p.1–19, 2013.

ZILL, D. G.; CULLEN, M. R. **Equações Diferenciais**. Terceira Edição. São Paulo: Pearson Makron Books, 2001.