

MODELOS FRACIONÁRIOS DE TERAPIA GÊNICA PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER

Robinson Tavoni

Tese apresentada à Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a ob-
tenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2019

MODELOS FRACIONÁRIOS DE TERAPIA GÊNICA PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER

Robinson Tavoni

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

Coorientador: **Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera**

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

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Tavoni, Robinson.

Modelos fracionários de terapia gênica para o
tratamento do câncer / Robinson Tavoni. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de
Botucatu

Orientador: Rubens de Figueiredo Camargo
Coorientador: Paulo Fernando de Arruda Mancera
Capes: 10104003

1. Terapia gênica. 2. Cálculo fracionário. 3.
Biomatemática. 4. Modelagem de dados. 5. Vírus
oncogênicos.

Palavras-chave: Biomatemática; Estabilidade Fracionária;
Modelagem Fracionária; Terapia Gênica; Vírus Oncolítico.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



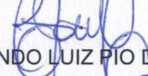
ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE ROBINSON TAVONI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

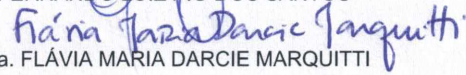
Aos 25 dias do mês de fevereiro do ano de 2019, às 15:00 horas, no(a) Laboratório Didático de Informática III do Departamento de Bioestatística, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO - Orientador(a) do(a) Departamento de Matemática / Faculdade de Ciências de Bauru - UNESP, Prof. Dr. EDMUNDO CAPELAS DE OLIVEIRA do(a) Depto. de Matemática Aplicada / Universidade Estadual de Campinas, Profa. Dra. DANIELA DOS SANTOS DE OLIVEIRA do(a) Campus Guarapuava / Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS do(a) Departamento de Bioestatística / UNESP/Câmpus de Botucatu, Profa. Dra. FLÁVIA MARIA DARCIE MARQUITTI do(a) Instituto de Física Gleb Wataghin / UNICAMP, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da TESE DE DOUTORADO de ROBINSON TAVONI, intitulada **Modelos fracionários de terapia gênica para o tratamento do câncer**. Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.


Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO


Prof. Dr. EDMUNDO CAPELAS DE OLIVEIRA


Profa. Dra. DANIELA DOS SANTOS DE OLIVEIRA


Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS


Profa. Dra. FLÁVIA MARIA DARCIE MARQUITTI

Dedicatória

Aos meus pais, José e Áurea.

Agradecimentos

À minha família, em especial meu pai e minha mãe. Todos sempre me incentivando e pacientes comigo.

Ao meu orientador Rubens de Figueiredo Camargo que desde nossa primeira conversa me incentivou. Além de professor de disciplina e orientação nos estudos e na tese, também discutia e fazia reflexões sobre assuntos da atualidade. Devido a ele, hoje tenho uma visão diferente de meu papel na sociedade como professor.

Ao meu coorientador professor Paulo Fernando de Arruda Mancera que contribuiu significativamente com interpretações biológicas de dinâmica de crescimento tumoral, correções de texto e ministrou disciplinas das quais cursei.

Aos membros do grupo de pesquisas CF@FC - Cálculo Fracionário e Aplicações, pelas discussões, correções e aprendizado.

Aos professores Fernando L. Pio dos Santos, Andriana Campanharo, Claudia Pio Ferreira, Miriam Tsunemi, Lidia Raquel e Luzia Trinca que compartilharam seus conhecimentos nas disciplinas. Em especial, ao professor Fernando pela discussão dos métodos numéricos e, à professora Cláudia por ter acreditado em mim.

Aos colegas de curso de pós-graduação, Aiara C. O. Ribeiro, Lislaine C. Cardoso, Gabriela e Lucas K. B. Kuroda, com os quais cursei boa parte das disciplinas e tínhamos altas discussões sobre os conteúdos, modelos, métodos e etc, chegando a ficar no departamento até de madrugada estudando.

Ao Lucas Kuroda pela amizade que surgiu durante o Doutorado. Seja pela companhia nas viagens aos Congressos e à Botucatu, as discussões, conselhos, incentivos, risadas e companheirismo.

À minha banca de defesa da tese, professor Rubens de Figueiredo Camargo, professora Daniela dos Santos de Oliveira, professor Fernando Luiz Pio dos Santos, professor Edmundo Capelas de Oliveira e professora Flávia Maria D. Marquitti pelas sugestões e discussões que foram fundamentais para a elaboração e finalização deste trabalho.

Ao Instituto Federal de São Paulo, IFSP, pelo incentivo e apoio ao afastamento, em especial aos docentes do Departamento de Matemática e Educação do câmpus de Araraquara.

*O valor das coisas não está no tempo que elas duram,
mas na intensidade com que acontecem.
Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas
inexplicáveis e
pessoas incomparáveis.*

Fernando Pessoa

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xv
RESUMO	xvi
SUMMARY	xviii
1 INTRODUÇÃO	1
2 CÁLCULO FRACIONÁRIO	5
2.1 Conceitos e resultados preliminares	7
2.2 Derivada fracionária	13
2.2.1 Resultados	17
2.3 Estabilidade	25
2.3.1 Estabilidade de uma equação diferencial fracionária	26
2.3.2 Estabilidade para um sistema de equações diferenciais fracionárias . . .	29
2.3.3 A relação entre o parâmetro auxiliar τ e a estabilidade	32
3 MÉTODO DE GRÜNWALD-LETNIKOV	34
3.1 Discretização da versão fracionária do modelo de von Bertalanffy	39
3.1.1 Conclusões e considerações	40
4 TERAPIA GÊNICA E IMUNOTERAPIA CELULAR ADOTIVA	41
4.1 Ponto de equilíbrio e estabilidade	45

	ix
4.2 Simulações numéricas	49
4.3 Crescimento tumoral gompertziano	52
5 VÍRUS ONCOLÍTICO	56
5.1 Modelo	58
5.2 Análise de estabilidade	59
5.3 Simulação numérica e conclusões	63
5.3.1 Simulação 1 (S1)	65
5.3.2 Simulação 2 (S2)	67
5.3.3 Simulação 3 (S3)	69
5.3.4 Conclusão	70
5.4 Um modelo de terapia com vírus oncolítico no tratamento de tumores agressivos	71
5.4.1 Simulação numérica	73
5.4.2 Simulação 1 (S1)	74
5.4.3 Simulação 2 (S2)	74
5.4.4 Simulação 3 (S3)	75
5.4.5 Simulação 4 (S4)	79
5.4.6 Conclusão	81
6 COMPETIÇÃO ENTRE AS POPULAÇÕES DE CÉLULAS NORMAIS E CANCEROSAS INFECTADAS OU NÃO POR PARTÍCULAS VIRAIS: MODELO MATEMÁTICO	83
6.1 Modelo	85
6.2 Análise de estabilidade	86
6.3 Simulações numéricas e análise de resultados	87
6.4 Conclusões e considerações	92
7 CONCLUSÕES FINAIS	94
REFERÊNCIAS	96

APÊNDICES**118****ANEXO****120**

Lista de Figuras

		Página
1	Linha do tempo de cientistas importantes para o desenvolvimento do CF (Machado et al., 2014).	6
2	Gráfico da função gama.	8
3	Gráfico da função de Mittag-Leffler de um parâmetro com α inteiro.	11
4	Gráfico da função de Mittag-Leffler de um parâmetro com $0 < \alpha \leq 1$	12
5	Gráfico da solução do modelo fracionário (12) para diferentes valores da ordem β	19
6	Gráficos da solução (22) do modelo fracionário de Gompertz (19) para diferentes valores da ordem α	22
7	Gráficos da solução (29) do modelo fracionário de Bertalanffy (26) para diferentes valores da ordem α	25
8	Gráficos do modelo fracionário de von Bertalanffy para diferentes valores da ordem α	39
9	Simulação 1: células cancerosas (linha contínua) e células imunes (linha tracejada) $\times$ tempo (esquerda), em dia, e retrato de fase (direita): células cancerosas $\times$ células imunes. Com $\alpha = 1,0$ (preto), $\alpha = 0,9$ (vermelho) e $\alpha = 0,7$ (azul).	51
10	Simulações 2 (esquerda) e 3 (direita): Dinâmica das populações de células cancerosas (linha contínua) e células imunes (linha tracejada) para diferentes valores de α , $\alpha = 1$ (preto); $\alpha = 0,9$ (vermelho) e $\alpha = 0,7$ (azul).	51

11	Simulação 1 do modelo (72), com $r = 0,04$ e ordem da derivada inteira, $\alpha = 1$. À esquerda o crescimento das populações de células efetoras imunes (preto) (E) e cancerosas (vermelho) (T) ao decorrer do tempo (dias) e à direita o retrato de fase ($T \times E$).	54
12	Simulação 1 do modelo (72), com $r = 0,04$ e orde da derivada $\alpha = 0,8$ (vermelho); $\alpha = 0,7$ (azul); $\alpha = 0,5$ (verde). À esquerda, as células efetoras imunes E (linha pontilhada) e cancerosas T (linha contínua) ao decorrer do tempo (dias) e, à direita o retrato de fase ($T \times E$).	54
13	Simulações 2 (esquerda) e 3 (direita) do modelo (72), com $r = 0,04$ exemplificados para alguns valores de α	55
14	Gráficos de curvas de crescimento da população de células cancerosas, para $k = 0$ (sem replicação de vírus), $r = 0,5$, $w = 10$ e $d = 0,1$, com $\alpha = 1$ (preto), $\alpha = 0,97$ (azul), $\alpha = 0,9$ (vermelho) e $\alpha = 0,8$ (verde).	64
15	Dinâmica das células cancerosas, para simulação 1, com diferentes valores de α , $\alpha = 1$ (preto); $\alpha = 0,9$ (vermelho); $\alpha = 0,8$ (azul) e $\alpha = 0,7$ (verde). . . .	66
16	Dinâmica das células cancerosas, para simulação 2, com $\alpha = 0,97$ (azul) e $\alpha = 0,96$ (vermelho).	68
17	Dinâmica das células cancerosas, para simulação 2, com $\alpha = 1$ (preto), $\alpha = 0,9$ (vermelho); $\alpha = 0,8$ (verde) e $\alpha = 0,7$ (azul).	68
18	Retrato de fase: células cancerosas não infectadas $\times$ células cancerosas infectadas , para simulação 2 e $\alpha = 1$ (preto); $\alpha = 0,9$ (vermelho) e $\alpha = 0,8$ (azul).	69
19	Dinâmica das células cancerosas não infectadas (x), infectadas (y) e totais ($x + y$) ao decorrer do tempo, para parâmetros da simulação 3 (S3), com ordem $\alpha = 1$ (preto); $\alpha = 0,9$ (vermelho); $\alpha = 0,8$ (verde) e $\alpha = 0,7$ (azul). . .	70
20	Dinâmica das células cancerosas não infectadas (U), infectadas por partículas virais (I) e partículas virais (V) para diferentes ordem de derivada, $\alpha = 1$ (preto), $\alpha = 0,9$ (vermelho), $\alpha = 0,8$ (verde) e $\alpha = 0,7$ (azul), com parâmetros de S1 para o modelo (82).	75

21	Dinâmica das células cancerosas não infectadas (U), infectadas por partículas virais (I) e vírus oncolítico (V) para diferentes ordem de derivada, $\alpha = 1$ (preto), $\alpha = 0,9$ (vermelho) e $\alpha = 0,8$ (azul), com os parâmetros de S2 para o modelo (82).	76
22	Dinâmica das células cancerosas não infectadas (preto), infectadas por partículas virais (vermelho) e partículas virais (azul) para $\alpha = 1$ e parâmetros de S3.	77
23	Dinâmica das células cancerosas não infectadas (preto), infectadas por partículas virais (vermelho) e partículas virais (azul) para $\alpha = 0,93$ (linha contínua) e $\alpha = 0,9$ (linha pontilhada) com os parâmetros de S3.	78
24	Retrato de fase: células cancerosas não infectadas $\times$ células cancerosas infectadas, $\alpha = 1$ (preto); $\alpha = 0,93$ (azul) e $\alpha = 0,9$ (vermelho) com os parâmetros de S3.	78
25	Evolução das células cancerosas não infectadas (esquerda), retrato de fase: células cancerosas não infectadas $\times$ células cancerosas infectadas, para $\alpha = 1$ e parâmetros de S4.	80
26	Evolução das células cancerosas não infectadas (esquerda), retrato de fase: células cancerosas não infectadas $\times$ células cancerosas infectadas (direita), para $\alpha = 0,9$, e parâmetros de S4.	81
27	Dinâmica das células cancerosas no decorrer do tempo (dias) para ordem inteira da derivada, $\alpha = 1$, com $r_N = 10^6$, $\mu = 0,01$, $\beta_1 = 0,28 \cdot 10^{-9}$, $\beta = 5 \cdot 10^{-9}$, $\beta_2 = 0,32 \cdot 10^{-9}$, $r = 0,3$, $w = 10^{12}$, $\delta = 0,01$ e $a = 0,01$	89
28	Dinâmica das células cancerosas no decorrer do tempo (dias), com $\alpha = 0,99$ (vermelho); $\alpha = 0,9$ (preto); $\alpha = 0,8$ (verde) e $\alpha = 0,7$ (azul), com $r_N = 10^6$, $\mu = 0,01$, $\beta_1 = 0,28 \cdot 10^{-9}$, $\beta = 5 \cdot 10^{-9}$, $\beta_2 = 0,32 \cdot 10^{-9}$, $r = 0,3$, $w = 10^{12}$, $\delta = 0,01$ e $a = 0,01$	90

29	Dinâmica das células normais e cancerosas ao decorrer do tempo (dias), com $\alpha = 1$ (preto); $\alpha = 0,9$ (vermelho) e $\alpha = 0,8$ (azul), com $r_N = 10^6$, $\mu = 0,01$, $\beta_1 = 0,28 \cdot 10^{-9}$, $\beta = 5 \cdot 10^{-9}$, $\beta_2 = 0,32 \cdot 10^{-9}$, $r = 0,3$, $w = 10^{12}$, $\delta = 0,01$ e $a = 0,1$	91
30	Dinâmica das células cancerosas ($A_1 + A_2$) no decorrer do tempo (dias), com $\alpha = 1$ (preto); $\alpha = 0,9$ (vermelho) e $\alpha = 0,8$ (azul), com $r_N = 10^6$, $\mu = 0,01$, $\beta_1 = 0,28 \cdot 10^{-9}$, $\beta = 5 \cdot 10^{-8}$, $\beta_2 = 0,32 \cdot 10^{-9}$, $r = 0,1$, $w = 10^{12}$, $\delta = 0,01$ e $a = 0,01$	92
31	Dinâmica das células cancerosas infectadas por partículas virais, para simulação 1 (Seção 5.3.1), do modelo (74), com $\alpha = 0,9$ e $\tau = 1,5$ (azul), $\tau = 1$ (preto), $\tau = 0,8$ (vermelho) e $\tau = 0,5$ (verde).	121
32	Dinâmica das células cancerosas, para simulação 2 (Seção 5.3.2), do modelo (74), com $\alpha = 0,9$ e $\tau = 2$ (azul), $\tau = 1$ (preto) e $\tau = 0,5$ (vermelho).	122

Lista de Tabelas

	Página
1	Dois pontos de equilíbrio positivos. 47
2	Um ponto de equilíbrio positivo. 47
3	Três pontos de equilíbrio positivos. 48
4	Quatro pontos de equilíbrio positivos. 48
5	Parâmetros do modelo (65) (Tsygvintsev & Marino, 2013). 50
6	Parâmetros do modelo (72) para as simulações 1 (S1), 2 (S2) e 3 (S3). . . 53
7	Parâmetros do modelo (74). 65
8	Parâmetros do modelo (82). 73
9	Parâmetros do modelo (86). 88

MODELOS FRACIONÁRIOS DE TERAPIA GÊNICA PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER

Autor: ROBINSON TAVONI

Orientador: PROF. DR. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

Coorientador: PROF. DR. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

RESUMO

Câncer é umas das maiores causas de mortalidade mundial. Os tratamentos mais convencionais, tais como quimioterapia e radioterapia, além de debilitarem muito o paciente também matam as células normais. Em contrapartida, e em fase de tratamento experimental e ensaios clínicos, a terapia gênica tem poucos efeitos colaterais e provoca a morte seletiva das células tumorais. Este trabalho apresenta conceitos do Cálculo Fracionário e o Método de Grünwald-Letnikov para simulação numérica de Equações Diferenciais Fracionárias, também estuda modelos matemáticos de ordem inteira e não inteira, com derivada temporal de Caputo, que visam descrever o tratamento por terapia gênica.

A análise de estabilidade e as simulações numéricas exibiram que mudanças no cenário da dinâmica tumoral estão relacionadas com a ordem da derivada

fracionária, no qual observou-se uma atuação mais eficiente do tratamento quando o modelo está associado com ordens menores da derivada fracionária.

Palavras chaves: Terapia Gênica, Modelagem Fracionária, Estabilidade Fracionária, Vírus Oncolítico, Biomatemática.

FRACTIONAL GENE THERAPY MODELS FOR THE TREATMENT OF CANCER

Author: ROBINSON TAVONI

Advisor: PROF. DR. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

Co-Advisor: PROF. DR. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

SUMMARY

Cancer is one of the biggest causes of worldwide mortality. Conventional treatments, such as chemotherapy and radiotherapy, in addition to weakening the patient also kill normal cells. On the other hand, in experimental treatments and clinical trials, gene therapy has few side effects and causes selective killing of tumor cells. This work presents some concepts of the Fractional Calculus and the Grünwald-Letnikov Method for numerical simulation of Fractional Differential Equations, also studies some mathematical models of integer order and non-integer order, with temporal derivative of Caputo, that aim describe the treatment by gene therapy.

Stability analysis and numerical simulations have shown that changes in the scenery of the tumor dynamics are related to the order of the fractional derivative, in which a more efficient treatment performance was observed when the model is associated with smaller orders of the fractional derivative.

Keywords: Gene Therapy, Fractional Modeling, Fractional Stability,
Oncolytic Virus, Biomathematics.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um grande problema de saúde pública em todo o mundo e é o resultado do crescimento incontrolável de células anormais. As células são como blocos de construção do corpo. Células normais se dividem para crescer a fim de manter a população celular em equilíbrio, repondo a morte celular. O câncer ocorre quando o crescimento ilimitado de células do corpo acontece rápido, mas também pode ocorrer quando as células perdem a capacidade de morrer. A doença pode ser causada, dentre outras, por substâncias químicas, excesso de consumo de bebida alcoólica, radiação solar e alterações genéticas (Tsygvintsev & Marino, 2013). Há vários tipos de cânceres, que podem se desenvolver em quase todos os órgãos ou tecidos, como pulmão, cólon, mama, pele, entre outros. Dados mostram que, em 2012, ocorreram 14,1 milhões de novos casos de cânceres mundiais (exceto câncer de pele) e 8,2 milhões de óbitos. Para 2018 estimava-se 600 mil novos casos da doença no Brasil, 1,8 milhões nos Estados Unidos e, mundialmente, 18,1 milhões de novos casos de câncer (17,0 milhões excluindo o câncer de pele não-melanoma) e 9,6 milhões de mortes por câncer (9,5 milhões excluindo câncer de pele não-melanoma) (INCA, 2017; Siegel et al., 2018; Bray et al., 2018).

Os tratamentos mais comuns do câncer são a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia. Esses dois últimos causam sérios efeitos colaterais ao paciente e matam tanto as células normais quanto cancerosas, debilitando muito o paciente (Mamat & Kartono, 2013; Pang et al., 2016; Rosenberg, 1991). Em fase de tratamento experimental e ensaios clínicos a terapia gênica, que é um tratamento baseado na introdução de genes sadios com uso de técnicas de DNA recombinante ou modificações genéticas de vírus para combater o câncer provocando a morte seletiva das

células tumorais (Annan et al., 2017; Ginn et al., 2018; Linden, 2010; Tsygvintsev & Marino, 2013), tem poucos efeitos colaterais, tais como febre e sintomas que se assemelham a um resfriado ou, se injetado, apresenta inchaço e inflamação local, porém é um tratamento relativamente caro. Tal terapia é um tratamento alternativo para o câncer, mas que pode ser usado em combinação com outros outros tratamentos (Cross & Burmester, 2006; Tsygvintsev & Marino, 2013; Orkin & Reilly, 2016). A terapia gênica e imunoterapia são terapias diferentes, mas que podem ser complementares. Como o câncer tem uma base genética de mutação em genes que estão relacionados com o desenvolvimento da doença (oncogenes e genes supressores tumorais), a terapia gênica tem como objetivo corrigir essas alteração/mutações gênicas. Em contrapartida, a imunoterapia tem como objetivo ativar a resposta imune anti-tumoral para combater e destruir as células neoplasias (Chicaybam et al., 2011; Tsygvintsev & Marino, 2013; Chicaybam & Bonamino, 2014; Vargas et al., 2016; Pereira et al., 2018).

Por outro lado, a modelagem matemática tem sido fundamental nos últimos 50 anos para ajudar a decifrar os diferentes aspectos de sistemas complexos em biologia. Para Cohen (2004) “a matemática é o próximo microscópio da biologia, só que melhor; a biologia é a próxima física da matemática, só que melhor”. Todas as ciências são de extrema importância e, nesse sentido, Cohen (2004) acredita que nesse século a biologia estimulará a criação de domínios inteiramente novos da matemática por ser uma natureza viva e qualitativamente mais heterogênea do que a natureza não-viva. Em particular, a modelagem matemática teve um impacto sobre a nossa compreensão da biologia do câncer e tratamentos (Altrock et al., 2015; Louzoun et al., 2014; Vilanova et al., 2017; Dokuyucui et al., 2018; Simmons et al., 2017).

A construção de um modelo matemático para descrever um fenômeno natural não é tarefa fácil, mas cenários que tal modelo pode apresentar são muitos importantes. Nas palavras de Albert Einstein “Uma coisa que aprendi ao longo de minha vida: a nossa ciência, comparada à realidade, é primitiva e infantil – e, mesmo assim, é a coisa mais preciosa que temos”. Normalmente, quanto mais nos aproxi-

mos de descrever um problema real, maior é o número de variáveis envolvidas e a complexidade das equações (Kuroda et al., 2017). Neste sentido, o cálculo de ordem não inteira, tradicionalmente conhecido como Cálculo Fracionário (CF), que é o ramo da matemática que lida com o estudo de integrais e derivadas de ordem não inteiras, desempenha um papel de destaque. Muitos matemáticos e pesquisadores aplicados obtiveram resultados de generalizações importantes da modelagem de processos reais usando CF (Sun et al., 2017; Yang & Tenreiro Machado, 2015; Tejado et al., 2017; Ionescu & Kelly, 2017; Cardoso et al., 2018).

Embora não exista uma interpretação física e geométrica trivial para a derivada e a integral fracionária (Podlubny, 2002; Tavassoli et al., 2013; Heymans & Podlubny, 2006), as equações diferenciais de ordem fracionária estão naturalmente relacionadas a sistemas com memória, já que as derivadas fracionárias, geralmente, não são operadores locais, ou seja, o cálculo da derivada fracionária temporal em algum momento requer todo o anterior (Camargo & Oliveira, 2015). Processos com memória existem em muitos sistemas biológicos, destacamos esse processo na imunoterapia (Ionescu et al., 2017; Chamgoué et al., 2018; Sopasakis et al., 2018; Kandel, 2001; Pimentel et al., 2018). Além disso, equações diferenciais fracionárias podem nos ajudar a reduzir os erros decorrentes dos parâmetros modelando fenômenos da vida real (Arafa et al., 2016; Cardoso et al., 2018; Kuroda et al., 2017; Mainardi, 2010; Almeida, 2018).

Neste trabalho, generalizamos alguns modelos, propostos por Tsygvintsev & Marino (2013), Wodarz & Komarova (2014) e Jenner et al. (2018), para ordem não inteira com a finalidade de recuperar parâmetros e o efeito de memória e, propomos um novo modelo de terapia gênica no tratamento do câncer. Também estudamos a estabilidade e fazemos simulações numéricas. No Capítulo 2, apresentamos uma breve história do CF; funções especiais, resultados, exemplos e definições importantes e, por último, a teoria e exemplos do estudo de estabilidade para equações diferenciais fracionárias de ordem α , com $0 < \alpha \leq 1$. No Capítulo 3, apresentamos o método de Grünwald-Letnikov para discretização de equações diferenciais fracionárias. No

Capítulo 4, trabalhamos um modelo para terapia gênica através da introdução de células LAK (célula matadora ativada por linfocina, do inglês *lymphokine-activated killer*) e TIL (linfócitos infiltrantes de tumor, do inglês *tumor infiltrating lymphocytes*) no tumor, analisamos a estabilidade e realizamos simulações numéricas. No Capítulo 5, estudamos a versão fracionária de um modelo proposto por Wodarz & Komarova (2014), em que utilizam vírus oncolítico como terapia gênica e fazemos análise de estabilidade e simulações numéricas. Por fim, no Capítulo 6, propomos um modelo de competição entre as células cancerosas e normais com tratamento de vírus oncolítico.

2 CÁLCULO FRACIONÁRIO

O Cálculo Fracionário (CF) teve sua origem em 30 de setembro de 1695, em uma carta ao matemático francês L'Hôpital, Leibniz escreveu “pode o significado de derivadas com ordem inteira ser generalizado para derivadas com ordens não inteiras?”. L'Hôpital respondeu a Leibniz formulando outra pergunta: “E se a ordem for $1/2$?”. Mais tarde, em outra carta, Leibniz respondeu: “Isso levará a um paradoxo, do qual um dia serão tiradas as consequências úteis” (Machado et al., 2014). A pergunta feita por Leibniz para uma derivada fracionária se tornou um tópico por mais de 300 anos e muitos matemáticos importantes contribuíram para essa teoria ao longo dos anos, tais como Euler, Liouville, Fourier, Abel, Riemann e Weyl (ver Figura 1).

O cálculo de derivadas ou integrais de ordem não inteira é um ramo da matemática mais conhecido como CF, e pode ser considerado um tópico antigo e ainda novo. É um tópico antigo porque, a partir de algumas especulações de Leibniz e Euler, como já citado, está sendo desenvolvido progressivamente até agora. No entanto, também pode ser considerado um tópico novo devido aos grandes avanços nos últimos 40 anos (Machado et al., 2011). O primeiro texto escrito em português a fazer um estudo completo sobre as integrais e derivadas de ordem arbitrárias, apresentado no Brasil, foi *Cálculo Fracionário e Aplicações* (Camargo, 2009) tese de doutorado de Rubens de Figueiredo Camargo. E o primeiro livro lançado em português é de Rubens de Figueiredo Camargo e Edmundo Capelas de Oliveira intitulado *Cálculo Fracionário* (Camargo & Oliveira, 2015).

Até tempos recentes, CF era considerado como uma teoria matemática sem aplicações, mas nas últimas décadas houve um aumento de atividades de pes-

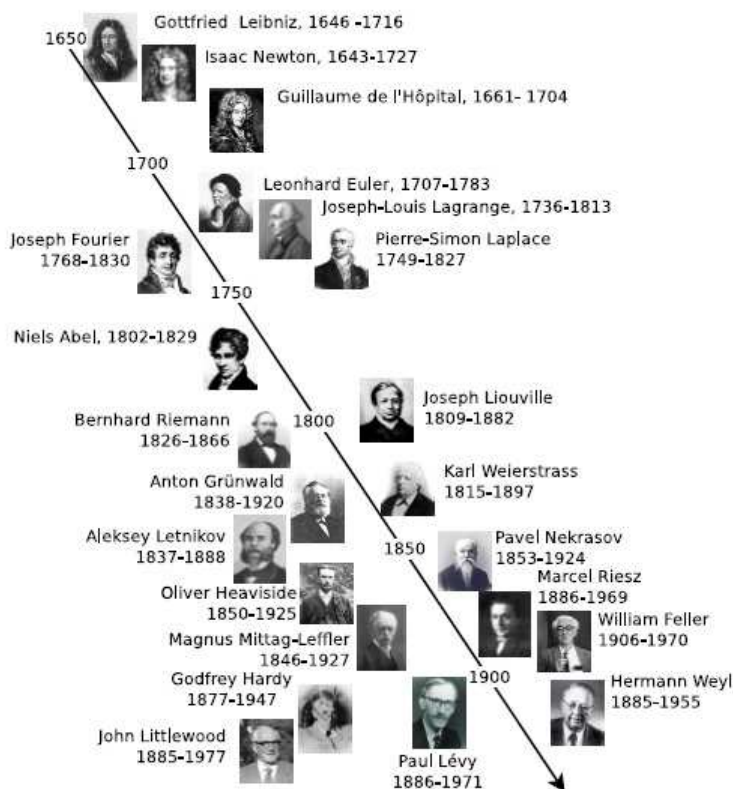


Figura 1 - Linha do tempo de cientistas importantes para o desenvolvimento do CF (Machado et al., 2014).

quisa sobre a aplicação do CF a diversos campos científicos (Sopasakis et al., 2018; Ionescu & Kelly, 2017; Costa & Pereira, 2017; Cardoso et al., 2018; Pinto & Carvalho, 2015; Area et al., 2015; Martynyuk & Ortigueira, 2015; Nadal et al., 2017; Singh et al., 2017; Kumar et al., 2017; Yang et al., 2018; David et al., 2016), desde a física dos fenômenos de difusão e advecção, até sistemas de controle para finanças e economia.

A ideia básica por trás do cálculo fracionário está relacionada aos resultados e definições do cálculo diferencial e integral clássico (Diethelm, 2010). Ao longo da história tem-se desenvolvido muitas definições para integrais e derivadas fracionárias. Neste trabalho damos atenção a três derivadas: Riemann-Liouville, Caputo e Grünwald-Letnikov. Além disso, também fazemos o estudo de estabilidade

da solução para derivada fracionária de ordem $0 < \alpha \leq 1$.

Para mais detalhes, as demonstrações dos teoremas, propriedades e lemas deste capítulo podem ser encontradas nas seguintes referências: Camargo (2009), Camargo & Oliveira (2015), Podlubny (1999), Ortigueira (2011), Diethelm (2010) e Mainardi (2010). O objetivo do texto é apresentar as principais definições, propriedades e, nas seções vamos apresentar, como exemplos, contribuições originais sobre os modelos de Gompertz e von Bertalanfy.

2.1 Conceitos e resultados preliminares

As funções de Gel'fand-Shilov, gama, beta e de Mittag-Leffler têm um papel importante no CF. Antes de introduzir as derivadas fracionárias trazemos as definições dessas funções, alguns resultados e exemplos importantes.

A função gama, $\Gamma(x)$, é uma das funções mais importantes na matemática, foi introduzida por Euler em 1730, resultado de uma pesquisa sobre uma forma de interpolação do fatorial de um número. Posteriormente, foi estudada por outros matemáticos, incluindo Adrian Marie Legendre, que, em 1809, a denominou função gama. Esta função está intrinsecamente ligada ao Cálculo Fracionário, em especial à função de Mittag-Leffler, então faz-se necessário estudar a função gama, assim como algumas de suas propriedades, já que as funções de Mittag-Leffler são definidas através de uma série de potências envolvendo tal função (Podlubny, 1999; Mainardi, 2010; Loverro, 2004).

Definição 2.1. A função $\Gamma : x \in \mathbb{C}, \operatorname{Re}(x) > 0 \rightarrow \mathbb{R}$, definida por:

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

é chamada de função gama.

A Figura 2 é a representação gráfica da função gama.

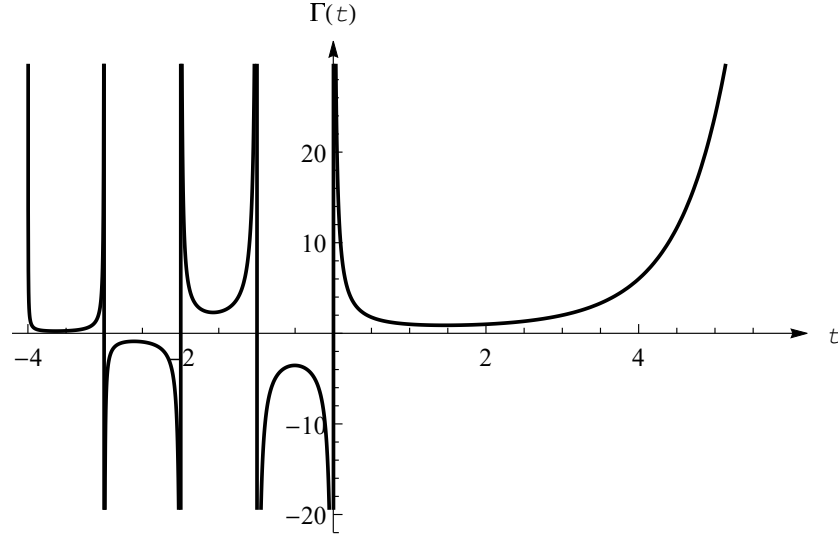


Figura 2 - Gráfico da função gama.

Para $x = 1$ temos:

$$\Gamma(1) = \int_0^{\infty} e^{-t} dt = \lim_{z \rightarrow \infty} \int_0^z e^{-t} dt = \lim_{z \rightarrow \infty} [-e^{-t}]_0^z = 1.$$

Propriedade 2.1. Para $\text{Re}(x) > 0$, então $\Gamma(x+1) = x\Gamma(x)$.

Propriedade 2.2. Para $n \in \mathbb{N}$, temos $\Gamma(n+1) = n!$.

Definição 2.2. A função beta, $B(p, q)$, é definida por:

$$B(p, q) = \int_0^1 (1-u)^{p-1} u^{q-1} du, \quad \text{Re}(p) > 0 \text{ e } \text{Re}(q) > 0.$$

Propriedade 2.3. Relação entre a função beta e gama

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

Definição 2.3. A função de Gel'fand-Shilov de ordem $\nu \in \mathbb{C} - \mathbb{Z}_-$ é definida por (Camargo & Oliveira, 2015):

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

Definição 2.4. O produto de convolução de Laplace de duas funções $f(t)$ e $g(t)$ de ordem exponencial é dado por

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

Definição 2.5. Seja $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ uma função integrável, definimos I^0 como operador identidade, isto é, $I^0 f(t) = f(t)$ e, o operador integral I de ordem $n \in \mathbb{N}$ sobre f , como:

$$\begin{aligned} If(t) &= \int_0^t f(t_1)dt_1, \\ I^2 f(t) = I[If(t)] &= \int_0^t \int_0^{t_1} f(t_2)dt_2dt_1, \\ I^3 f(t) = I[I^2 f(t)] &= \int_0^t \int_0^{t_1} \int_0^{t_2} f(t_3)dt_3dt_2dt_1, \\ &\vdots \\ I^n f(t) &= \int_0^t \int_0^{t_1} \int_0^{t_2} \cdots \int_0^{t_{n-2}} \int_0^{t_{n-1}} f(t_n)dt_ndt_{n-1} \cdots dt_3dt_2dt_1. \end{aligned}$$

Teorema 2.1. Seja f uma função integrável, $n \in \mathbb{N}$, $t > 0$, o operador integral de ordem n , I^n , é dado por:

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

Pelo teorema anterior, nota-se que para generalizar I^n para o caso em que n não é inteiro, basta considerar a função de Gel'fand-Shilov de ordem não inteira, como faremos a seguir.

Definição 2.6. A integral de ordem $\nu \in \mathbb{R}$ de uma função $f(t)$ integrável, $f \in L_1(\mathbb{R})$, denotada por $I^\nu f(t)$, é definida por

$$I^\nu f(t) = \phi_\nu(t) * f(t) = \int_0^t \frac{(t - \tau)^{\nu-1}}{\Gamma(\nu)} f(\tau)d\tau, \quad (2)$$

em que ϕ é a função de Gel'fand-Shilov.

Propriedade 2.4. Sejam $\alpha > 0$, $\beta > 0$, $f \in L_1(\mathbb{R})$, então são válidas as propriedades:

a. $I^\alpha I^\beta f(x) = I^\beta I^\alpha f(x),$

b. $I^\alpha I^\beta f(x) = I^{\alpha+\beta} f(x).$

Proposição 2.1. *A integral fracionária de ordem $\nu \geq 0$ de t^γ , com $t > 0$ e $\gamma > -1$, utilizando-se da Propriedade 2.3 e Definição 2.6, é:*

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

Definição 2.7. *A transformada de Laplace($\mathcal{L}$) de uma função $f(t)$, definida em $\mathbb{R}^+$, é dada por:*

$$\mathcal{L}[f(t)] = \int_0^\infty e^{-st} f(t) dt = F(s), \quad \text{Re}(s) > 0,$$

em que f seja admissível (Camargo & Oliveira, 2015).

Em 1903, Mittag-Leffler estudou e definiu uma função, hoje conhecida em sua homenagem por função de Mittag-Leffler, sendo uma possível generalização da função exponencial. Assim como o desenvolvimento do cálculo elementar depende intrinsecamente do conhecimento das funções a ele relacionadas, suas características e propriedades, também o desenvolvimento do CF está diretamente concatenado com o conhecimento das funções a ele relacionadas (Camargo, 2009). Uma das funções mais importante relacionada ao CF, desempenhando um papel fundamental no estudo de equações diferenciais de ordem não inteira é a função de Mittag-Leffler (Teodoro, 2014). Esta função é conhecida, por alguns autores, como a rainha das funções inerentes ao cálculo fracionário (Gorenflo et al., 2014; Kiryakova, 2010; Mainardi, 2010; Rogosin, 2015).

Assim como a função exponencial é solução de equações diferenciais linear com coeficientes constantes, a função de Mittag-Leffler é solução de equações diferenciais fracionária lineares com coeficientes constantes. Portanto, a função de Mittag-Leffler pode ser interpretada como uma generalização da função exponencial (Camargo & Oliveira, 2015).

Definição 2.8. *A função de Mittag-Leffler de um parâmetro, $E_\alpha(z)$, é uma função*

complexa que depende de um parâmetro complexo α com $\text{Re}(\alpha) > 0$ e, é dada por:

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

Para $\alpha = 1$ recupera-se a função exponencial, isto é,

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

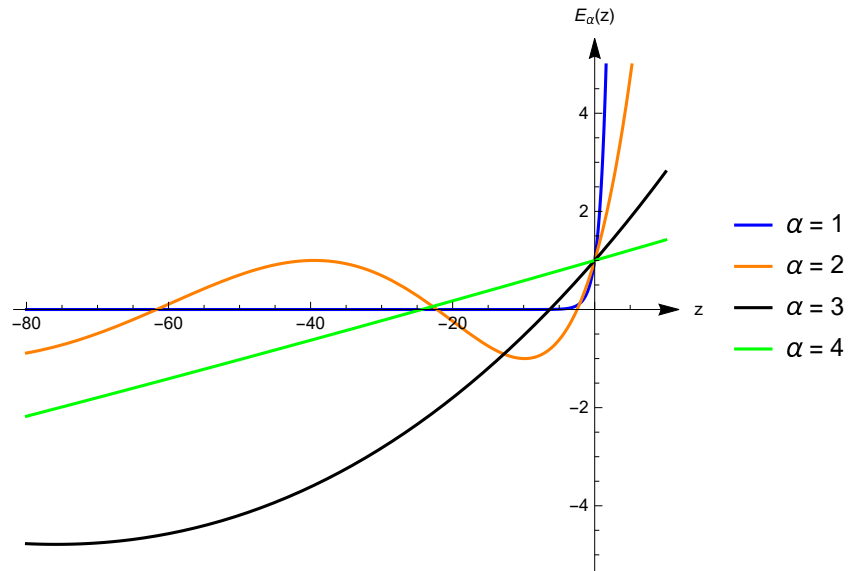


Figura 3 - Gráfico da função de Mittag-Leffler de um parâmetro com α inteiro.

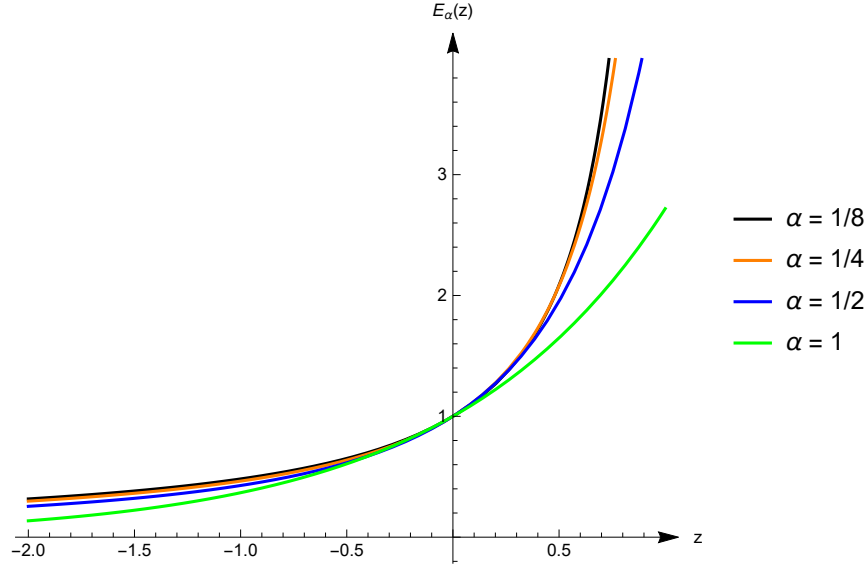


Figura 4 - Gráfico da função de Mittag-Leffler de um parâmetro com $0 < \alpha \leq 1$.

As Figuras 3 e 4 são as representações gráficas da função de Mittag-Leffler para α inteiro e $0 < \alpha \leq 1$, respectivamente.

Definição 2.9. A função de Mittag-Leffler de dois parâmetros, $\alpha, \beta \in \mathbb{C}$, é dada por:

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

Se tomarmos $\beta = 1$, recuperamos a função de Mittag-Leffler de um parâmetro, isto é, $E_{\alpha, 1}(z) = E_{\alpha}(z)$.

Alguns casos particulares da função de Mittag-Leffler:

Exemplo 2.1. $E_2(-z^2) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k z^{2k}}{\Gamma(2k+1)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k z^{2k}}{(2k)!} = \cos z.$

Exemplo 2.2. $zE_{2,2}(-z^2) = z \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k z^{2k}}{\Gamma(2k+2)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k z^{2k+1}}{(2k+1)!} = \sin(z).$

Além do vasto potencial de suas aplicações na resolução dos problemas das ciências exatas, biológicas e da engenharia (Haubold et al., 2011), a função de Mittag-Leffler tem relação com muitas funções especiais, como função erro (Camargo,

2009; Haubold et al., 2011), gama incompleta, função Wright (Gorenflo et al., 2014; El-Shahed & Salem, 2015), e é objeto de estudo de muitos trabalhos (Ay, 2018; Bhat, 2017; Cerutti et al., 2017; Kosmidis & Macheras, 2018; Rahman et al., 2017; Talkahtani et al., 2017).

O par de transformadas de Laplace da função de Mittag-Leffler com dois parâmetros é dada por:

$$\mathcal{L} [t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(a t^\alpha)] = \frac{s^{\alpha-\beta}}{s^\alpha - a} \quad \text{e} \quad \mathcal{L}^{-1} \left[\frac{s^{\alpha-\beta}}{s^\alpha - a} \right] = t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(a t^\alpha), \quad (3)$$

na qual $|a/s^\alpha| < 1$ e $\mathcal{L}^{-1}$ é a transformada de Laplace inversa. Para recuperar a transformada de Laplace da função de Mittag-Leffler de um parâmetro basta tomar $\beta = 1$ nas equações anteriores.

2.2 Derivada fracionária

Esta seção apresenta as derivadas fracionárias de Riemann-Liouville, Caputo e de Grünwald-Letnikov com alguns resultados e exemplos importantes. Estes operadores são não locais, como ficará evidente a partir de suas respectivas definições e que do ponto de vista da modelagem de sistemas biológicos isto é fundamental, pois recupera os efeitos de memória.

Definição 2.10. *A derivada fracionária de Riemann-Liouville de ordem α , com $\alpha \in \mathbb{C}$, $\text{Re}(\alpha) > 0$ e $m \in \mathbb{N}$, é dada por*

$${}_{RL}D^\alpha f(t) = D^m I^{m-\alpha} f(t), \quad \text{com} \quad m-1 < \text{Re}(\alpha) \leq m, \quad (4)$$

equivalente à

$${}_{RL}D^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(m-\alpha)} \frac{d^m}{dt^m} \int_0^t \frac{f(\tau) d\tau}{(t-\tau)^{\alpha+1-m}}, \quad \text{com} \quad m-1 < \text{Re}(\alpha) \leq m. \quad (5)$$

Em outras palavras, a derivada de ordem arbitrária, segundo Riemann-Liouville, equivale à derivada de ordem inteira de uma integral de ordem arbitrária (Camargo & Oliveira, 2015).

Como $I^0 f(t) = f(t)$, se tomarmos $\alpha = m$ em (4) temos

$${}_{RL}D^m f(t) = D^m I^{m-m} f(t) = D^m I^0 f(t) = D^m f(t),$$

ou seja, recupera-se a derivada usual de ordem inteira.

Proposição 2.2. *Seja $f(t) = t^\gamma$, $\alpha > 0$, $t > 0$, $n \in \mathbb{R}$, temos:*

$$\begin{aligned} {}_{RL}D^\alpha t^\gamma &= D^n [I^{n-\alpha} t^\gamma], \quad \text{utilizando o resultado da Proposição (2.1),} \\ &= D^n \left[\frac{\Gamma(\gamma+1)}{\Gamma(\gamma+n-\alpha+1)} t^{n-\alpha+\gamma} \right], \\ &= \frac{\Gamma(\gamma-\alpha+n+1)}{\Gamma(\gamma-\alpha+1)} t^{\gamma-\alpha} \frac{\Gamma(\gamma+1)}{\Gamma(n-\alpha+\gamma+1)}, \\ &= \frac{\Gamma(\gamma+1)}{\Gamma(\gamma-\alpha+1)} t^{\gamma-\alpha}. \end{aligned}$$

Proposição 2.3. *Na proposição anterior, se tomarmos $\gamma = 0$, isto é, $t^0 = 1$, temos:*

$${}_{RL}D^\alpha 1 = \frac{t^{-\alpha}}{\Gamma(1-\alpha)},$$

para $k \in \mathbb{Z}_-$ temos $|\Gamma(k)| \rightarrow +\infty$, então $\left| \frac{1}{\Gamma(k)} \right| \rightarrow 0$, ou seja,

$${}_{RL}D^\alpha 1 = \begin{cases} \frac{t^{-\alpha}}{\Gamma(1-\alpha)}, & \text{se } \alpha \notin \mathbb{N}, \\ 0, & \text{se } \alpha \in \mathbb{N}. \end{cases}$$

Portanto, verifica-se que a derivada segundo Riemann-Liouville de uma constante nem sempre é nula. Isto é, a derivada fracionária de Riemann-Liouville não pode ser sempre interpretada como taxa de variação.

Propriedade 2.5. *A transformada de Laplace da derivada fracionária de Riemann-Liouville é:*

$$\mathcal{L} [{}_{RL}D^\alpha y(t)] = s^\alpha Y(s) - \sum_{k=0}^{m-1} s^k [{}_{RL}D^{\alpha-k-1} y(0)],$$

em que $Y(s) = \mathcal{L}[y(t)]$ e $m-1 < \alpha \leq m$, $m \in \mathbb{N}^*$.

Pela Propriedade 2.5, as condições de valor inicial de ordem fracionária são necessárias. Embora algumas interpretações para derivadas fracionárias foram

dadas em Heymans & Podlubny (2006), nem todas as condições de valor inicial de ordem fracionária têm significados (Li et al., 2011), portanto, isso dificulta a modelagem de problemas reais. A definição de derivada fracionária segundo Caputo vem para superar essa desvantagem e, além disso, a derivada de Caputo de uma constante é nula.

Definição 2.11. *A derivada fracionária de Caputo de ordem α , com $\alpha \in \mathbb{C}$, $Re(\alpha) > 0$ e $m \in \mathbb{N}$, é dada por*

$${}_CD^\alpha f(t) = I^{m-\alpha} D^m f(t) \quad \text{com} \quad m-1 < Re(\alpha) \leq m, \quad (6)$$

equivalente à:

$${}_CD^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(m-\alpha)} \int_0^t \frac{f^{(m)}(\tau) d\tau}{(t-\tau)^{\alpha+1-m}}, \quad \text{com} \quad m-1 < Re(\alpha) \leq m. \quad (7)$$

Em outras palavras, a derivada de ordem arbitrária, segundo Caputo, equivale à integral de ordem arbitrária de uma derivada de ordem inteira (Camargo & Oliveira, 2015).

Como $I^0 f(t) = f(t)$, se tomarmos $\alpha = m$ em (6) temos

$${}_CD^m f(t) = I^{m-m} D^m f(t) = I^0 D^m f(t) = D^m f(t),$$

ou seja, recupera-se a derivada usual de ordem inteira.

Como notação, para derivada de Caputo de ordem α utilizaremos simplesmente D^α .

Proposição 2.4. *Para $f(t) = 1$, $Re(\alpha) > 0$, $\gamma > -1$ e $\gamma \neq 0$, segue que*

$$D^\alpha 1 = I^{n-\alpha} [D^n 1] = I^{n-\alpha} [0] = 0.$$

Ou seja, a derivada de Caputo de uma constante é nula.

Proposição 2.5. *Seendo $Re(\alpha) > 0$, $\gamma > -1$ e $\gamma \neq 0$, temos*

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

portanto, $D^\alpha t^\gamma =_{RL} D^\alpha t^\gamma$.

Sejam, $t > 0$, $\alpha > 1$, $n \in \mathbb{N}$ e $\mathcal{L}[f(t)] = F(s)$, calculemos a transformada de Laplace da derivada de Caputo:

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}[D^\alpha f(t)] &= \mathcal{L}[I^{n-\alpha} [D^\alpha f(t)]] = \mathcal{L}[\phi_{n-\alpha}(t) * D^n f(t)], \\
 &= \mathcal{L}[\phi_{n-\alpha}(t)] \mathcal{L}[D^n f(t)], \\
 &= s^{\alpha-n} \left[s^n F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) s^{n-k-1} \right], \\
 &= s^\alpha F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) s^{\alpha-k-1}.
 \end{aligned}$$

Observe que a transformada de Laplace da derivada de Caputo depende apenas de valor inicial com derivada de ordem inteira.

Em particular, para $0 < \alpha \leq 1$

$$\mathcal{L}[D^\alpha f(t)] = s^\alpha F(s) - s^{\alpha-1} f(0), \quad (8)$$

e para $1 < \alpha \leq 2$

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

Sejam $n \in \mathbb{N}$, $f \in C^n[a, b]$ e $a < t \leq b$, a derivada de ordem n inteira é dada por:

$$\frac{d^n f(t)}{dt^n} = D^n f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^n} \sum_{k=0}^n (-1)^k \binom{n}{k} f(t - kh). \quad (9)$$

Generalizando o binomial $\binom{u}{v}$ pela função gama obtemos

$$\binom{u}{v} = \frac{\Gamma(u+1)}{\Gamma(v+1)\Gamma(u-v+1)}.$$

Na “pré-história” do CF, o matemático Liouville (1832) foi o primeiro a procurar uma definição de derivada fracionária através da generalização do método incremental usado para derivadas de ordem inteira para o caso fracionário. No entanto, não prosseguiu com essa ideia. Grünwald (1867) e, principalmente, Letnikov (1868) estudaram a derivada fracionária obtida pela referida generalização e suas propriedades. A definição da derivada conforme Grünwald-Letnikov é uma ferramenta muito eficiente na resolução de problemas numéricos, pois não insere condições iniciais indesejadas, é mais flexível e permite cálculos sequenciais (Ortigueira, 2011).

Definição 2.12. *A derivada fracionária de Grünwald-Letnikov de ordem α ($_{GL}D^\alpha$), com $\alpha \in \mathbb{C}$, $\text{Re}(\alpha) > 0$ e $t > 0$, é definida por (Camargo & Oliveira, 2015):*

$$_{GL}D^\alpha f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^\alpha} \sum_{k=0}^{\infty} (-1)^k \binom{\alpha}{k} f(t - kh), \quad (10)$$

com $n = \left\lfloor \frac{t}{h} \right\rfloor$ corresponde a

$$_{GL}D^\alpha f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{h^{-\alpha}}{\Gamma(-\alpha)} \sum_{k=0}^n \frac{\Gamma(k-\alpha)}{\Gamma(k+1)} f(t - kh).$$

2.2.1 Resultados

Esta seção traz a versão fracionária, via Caputo, para os modelos de Malthus, Gompertz e von Bertalanffy. Entretanto, diferentemente de muitos artigos, em que na modelagem fracionária apenas trocam a ordem da derivada usual pela fracionária (El-Sayed et al., 2007; Ahmed et al., 2007; Varalta et al., 2014; Bolton et al., 2014; Elsadany & Matouk, 2015; Kuroda et al., 2017; Ezz-Eldien, 2018), fazemos a mudança $\frac{d}{dt} \rightarrow \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} \frac{d^\alpha}{dt^\alpha}$ com $[\tau]$ = tempo e $0 < \alpha \leq 1$, corrigindo a questão da dimensão (Cardoso et al., 2018; Gómes-Aguilar et al., 2015), exibimos uma relação entre o parâmetro τ e a ordem da derivada α e apresentamos uma solução analítica.

Exemplo 2.3. *Modelo de Malthus.*

Thomas Robert Malthus, em 1798, foi quem tentou, pela primeira vez, estimar o crescimento da população mundial. Seu modelo admite que o crescimento de uma população é proporcional à população em cada instante (Kuroda et al., 2017), ou seja, não considera fatores limitantes de crescimento. O modelo de Malthus propõe um crescimento sem fome, guerra, epidemia ou qualquer catástrofe, onde todos os indivíduos são idênticos, com o mesmo comportamento. Para Malthus, o crescimento populacional se daria por uma progressão geométrica (exponencialmente), enquanto os alimentos cresceriam em progressão aritmética.

O modelo linear com problema de valor inicial a seguir, conhecido como modelo de Malthus (Kuroda et al., 2017) é

$$\begin{cases} \frac{dN(t)}{dt} = \lambda N(t) \\ N(0) = N_0 \end{cases} . \quad (11)$$

Devido a questão de dimensão do modelo, propomos a mudança da derivada de ordem inteira para a fracionária de Caputo se dá da seguinte maneira (Gómez et al., 2013; Gómez-Aguilar et al., 2014)

$$\frac{d}{dt} \rightarrow \frac{1}{\tau^{1-\beta}} \frac{d^\beta}{dt^\beta} = \frac{1}{\tau^{1-\beta}} D^\beta ,$$

em que o parâmetro auxiliar τ tem dimensão de tempo e β é um parâmetro arbitrário representando a ordem da derivada fracionária, $0 < \beta \leq 1$. Se $\beta = 1$ recupera o modelo de ordem inteira (11). Assim, o modelo fracionário, é dado por

$$\begin{cases} \frac{1}{\tau^{1-\beta}} \frac{d^\beta N(t)}{dt^\beta} = \lambda N(t) \\ N(0) = N_0 \end{cases} . \quad (12)$$

Aplicando a transformada de Laplace dada em (8) na equação (12) segue que

$$s^\beta Y(s) - s^{\beta-1} N_0 = \lambda \tau^{1-\beta} Y(s) \Rightarrow Y(s) = N_0 \frac{s^{\beta-1}}{s^\beta - \lambda \tau^{1-\beta}} .$$

Sabendo-se que $\mathcal{L}^{-1}[N(s)] = N(t)$ e por (3) que $\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{s^{\beta-1}}{s^\beta - \lambda\tau^{1-\beta}}\right] = E_\beta(\lambda\tau^{1-\beta}t^\beta)$, ao aplicar a transformada de Laplace inversa temos a solução analítica

$$N(t) = N_0 E_\beta(\lambda\tau^{1-\beta}t^\beta). \quad (13)$$

De (13), podemos escrever uma relação entre β e τ como proposto nos modelos trabalhados por citeFgomesl:2013 e Gómez-Aguilar et al. (2014), dada por

$$\beta = \lambda\tau,$$

e como $0 < \beta \leq 1$, então temos que $0 < \tau \leq \frac{1}{\lambda}$. Assim, a solução de (12) é dada por

$$N(t) = N_0 E_\beta(\beta^{1-\beta}(\lambda t)^\beta),$$

tomando $\tilde{t} = \lambda t$ podemos reescrever a solução (13) como (Gómez et al., 2013; Gómez-Aguilar et al., 2014):

$$N(t) = N_0 E_\beta(\beta^{1-\beta}\tilde{t}^\beta). \quad (14)$$

Quando $\beta = 1$ recuperamos a solução analítica clássica do modelo.

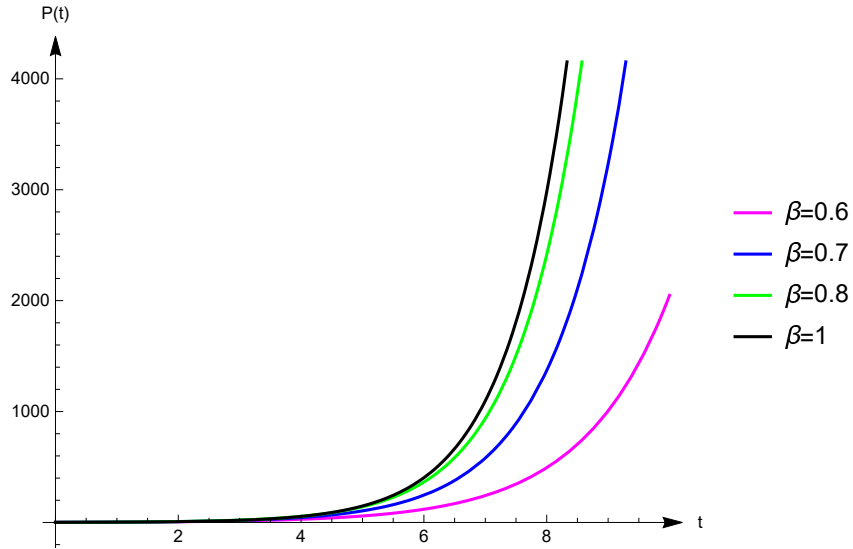


Figura 5 - Gráfico da solução do modelo fracionário (12) para diferentes valores da ordem β .

Na Figura 5 temos a curva da solução (14) para diferentes valores da ordem β .

Este trabalho difere dos demais encontrados na literatura porque leva em consideração a dimensão do modelo de Malthus na sua versão fracionária. Até o presente momento os trabalhos, por exemplo Kuroda et al. (2017) e Scherer et al. (2011), apenas trocam a ordem da derivada usual pela fracionária sem fazer as mudanças necessárias devido a dimensão e, a solução é dada por

$$N(t) = N_0 E_\beta(\lambda t^\beta), \quad (15)$$

observe que basta tomar $\tau = 1$ na solução (13).

Além de corrigir a questão da dimensão do modelo, o método que utilizamos traz uma maior abrangência de soluções que podem ser verificadas em (13), pois para uma mesma ordem de derivada α podemos atribuir diferentes valores para τ .

Exemplo 2.4. *Modelo de Gompertz.*

O modelo de crescimento de Gompertz, 1825, utiliza uma taxa de inibição da variável de estado proporcional ao logaritmo desta variável - isto significa que a taxa de crescimento é grande no início do processo, mudando rapidamente para um crescimento mais lento. É um modelo bastante adequado para descrever crescimentos celulares (plantas, bactérias, tumores, etc), sendo que, no início, todas as células são meristemáticas, perdendo esta propriedade num intervalo de tempo relativamente pequeno (Bassanezi, 2011). O modelo de Gompertz é bastante usado também no estudo da evolução de tumores sólidos. Neste caso, é admitido que a taxa de crescimento diminui quando a massa tumoral aumenta pois as células centrais não recebem nutrientes e oxigênio suficientes para sua multiplicação (Bassanezi et al., 1994; Bassanezi, 2011). Na seção 4.3, do Capítulo 4, trazemos a importância desse modelo na literatura para a modelagem de câncer.

O modelo de Gompertz clássico pode ser introduzido através do se-

guinte problema de valor inicial (PVI) (Tavoni et al., 2017).

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \ln \frac{k}{N} \\ N(0) = n_0 \end{cases} . \quad (16)$$

Ao fazer a mudança de variável $S(t) = \ln(k) - \ln(N) \Rightarrow \frac{dN}{dt} = -N \frac{dS}{dt}$ no PVI (16), temos:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -rS(t) \\ S(0) = \ln \left(\frac{k}{n_0} \right) \end{cases} . \quad (17)$$

Utilizando o fato da equação ser separável temos $S(t) = \ln \left(\frac{k}{n_0} \right) e^{-rt}$, e retornando à variável N a solução é dada por:

$$N(t) = ke^{-\ln \left(\frac{k}{n_0} \right) e^{-rt}} . \quad (18)$$

Fazendo a mudança da derivada de ordem inteira pela derivada fracionária de Caputo de ordem α , com $0 < \alpha \leq 1$, e corrigindo a dimensão do modelo com o parâmetro τ , $[\tau] = \text{tempo}$, obtemos a versão fracionária do modelo (17), isto é,

$$\begin{cases} \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} \frac{d^\alpha S}{dt^\alpha} = \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha S(t) = -rS(t) \\ S(0) = \ln \left(\frac{k}{n_0} \right) \end{cases} . \quad (19)$$

Resolvendo a equação anterior pela metodologia da transformada de Laplace temos:

$$s^\alpha \mathcal{L}(S) - s^{\alpha-1} S(0) = -r\tau^{1-\alpha} \mathcal{L}(S) \iff \mathcal{L}(S) = \frac{s^{\alpha-1} S(0)}{s^\alpha + r\tau^{1-\alpha}} . \quad (20)$$

Aplicando a transformada de Laplace inversa e utilizando a equação (3) temos $S(t) = S(0)E_\alpha(-r\tau^{1-\alpha}t^\alpha)$, fazendo a mudança de variável $S(t) = \ln(k) - \ln(N)$ segue que

$$N(t) = ke^{-\ln \left(\frac{k}{n_0} \right) E_\alpha(-r\tau^{1-\alpha}t^\alpha)} . \quad (21)$$

De (21), consideramos

$$\alpha = r\tau,$$

e como $0 < \alpha \leq 1$, então temos que $0 < \tau \leq \frac{1}{r}$. Assim, a solução de (19) é dada por

$$N(t) = ke^{-\ln\left(\frac{k}{n_0}\right)E_\alpha(-\alpha^{1-\alpha}(rt)^\alpha)}.$$

tomando $\tilde{t} = rt$ podemos reescrever a solução (21) como (Gómez et al., 2013; Gómez-Aguilar et al., 2014):

$$N(t) = ke^{-\ln\left(\frac{k}{n_0}\right)E_\alpha(-\alpha^{1-\alpha}\tilde{t}^\alpha)}. \quad (22)$$

Quando $\alpha = 1$ recuperamos a solução analítica clássica do modelo.

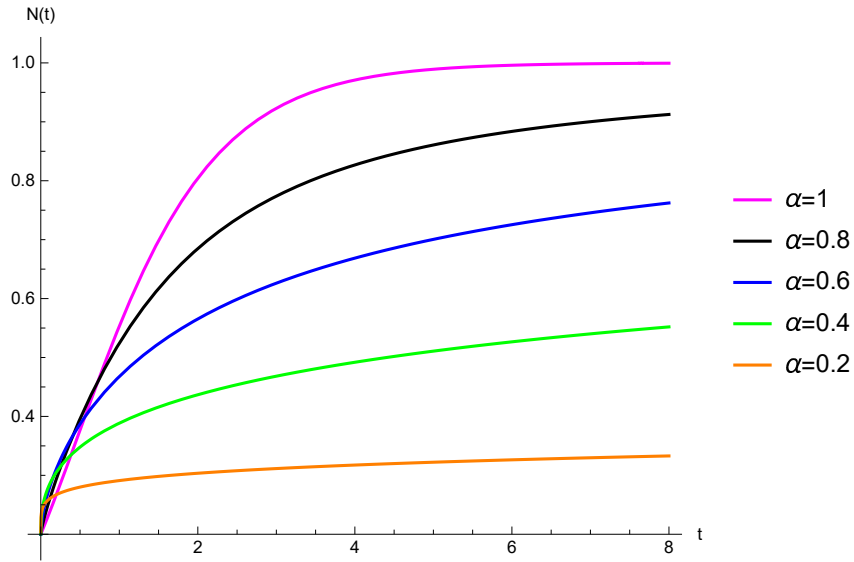


Figura 6 - Gráficos da solução (22) do modelo fracionário de Gompertz (19) para diferentes valores da ordem α .

Na Figura 6 temos o gráfico de (22) para diferentes valores da ordem da derivada α .

Exemplo 2.5. *Modelo de von Bertalanffy.*

Em 1941, von Bertalanffy introduziu um modelo para descrever o crescimento do peso do peixe, com a hipótese de que o crescimento é proporcional à área da superfície (von Bertalanffy, 1938). As generalizações desse modelo mostraram-se convenientes para diferentes problemas, por exemplo, Kim et al. (2017) inclui o efeito da temperatura da água no crescimento do modelo, Chambers et al. (2017) inclui os modelos flexíveis que incorporam splines bayesianos, Góngora-Gómez et al. (2017) modifica o modelo para descrever o crescimento de ostras e em Tijskens et al. (2017) o modelo é generalizado para descrever o tamanho do tomate na colheita.

Recentemente, o modelo mostrou ser adequado para descrever alguns crescimento de tumores. De fato, em alguns casos, o modelo de von Bertalanffy mostrou-se mais preciso do que os modelos clássicos de Gompertz e logístico (Tsoularis & Wallace, 2002; Ribeiro, 2017b; von Bertalanffy, 1938; Murphy et al., 2016; Gerlee, 2013).

O modelo de von Bertalanffy (Vaidya & Alexandro, 1982; Tavoni et al., 2017, 2018a) é dado por:

$$\frac{dV}{dt} = nV^{\frac{2}{3}} - mV, \quad V(0) = V_0, \quad (23)$$

em que V pode representar o volume do tumor ou a massa do animal e n, m são constantes de proporcionalidade.

Para utilizar a metodologia de transformada de Laplace devemos linearizar a equação (23), então reescrevendo a equação como

$$\frac{dV}{dt} = V^{\frac{2}{3}} \left(n - mV^{\frac{1}{3}} \right)$$

e fazendo a mudança de variável $A = V^{\frac{1}{3}}$ temos:

$$\frac{dA}{dt} = \frac{n - mA}{3}, \quad (24)$$

agora temos uma equação diferencial linear.

Ao resolver essa equação e voltar à variável V , a solução é dada por:

$$V(t) = \left(\frac{n - ke^{(-\frac{m}{3}t)}}{m} \right)^3, \quad (25)$$

em que k é uma constante.

Fazendo a mudança da derivada de ordem inteira pela derivada fracionária de Caputo de ordem α , com $0 < \alpha \leq 1$, e corrigindo a dimensão do modelo com o parâmetro τ , $[\tau] = \text{tempo}$, obtemos a versão fracionária do modelo, isto é,

$$\frac{1}{\tau^{1-\alpha}} \frac{d^\alpha A}{dt^\alpha} = \frac{n - mA}{3}. \quad (26)$$

Aplicando-se a transformada de Laplace na equação (26) temos:

$$s^\alpha \mathcal{L}(A) - s^{\alpha-1} A(0) = \mathcal{L}\left(\frac{n\tau^{1-\alpha}}{3}\right) - \mathcal{L}\left(\frac{m\tau^{1-\alpha}A}{3}\right),$$

$$\mathcal{L}(A) = \frac{n\tau^{1-\alpha}}{3} \frac{s^{-1}}{s^\alpha + \frac{m\tau^{1-\alpha}}{3}} + A(0) \frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha + \frac{m\tau^{1-\alpha}}{3}}.$$

Tomando $\beta = \alpha + 1$ em (3) segue que $\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{s^{-1}}{s^\alpha + \frac{m}{3}\tau^{1-\alpha}}\right] = t^\alpha E_{\alpha, \alpha+1}\left(-\frac{m}{3}\tau^{1-\alpha}t^\alpha\right)$ e $E_{\alpha, \alpha+1}\left(-\frac{m}{3}\tau^{1-\alpha}t^\alpha\right) = -\frac{1}{\frac{m}{3}\tau^{1-\alpha}t^\alpha} \left[-1 + E_\alpha\left(-\frac{m}{3}\tau^{1-\alpha}t^\alpha\right)\right].$

Utilizando esses resultados e aplicando a transformada de Laplace inversa, obtemos

$$A = \frac{n}{m} + \left(A(0) - \frac{n}{m}\right) E_\alpha\left(-\frac{m}{3}\tau^{1-\alpha}t^\alpha\right), \quad (27)$$

e ao retornar à variável V temos:

$$V(t) = \left[\frac{n}{m} + \left((V(0))^{\frac{1}{3}} - \frac{n}{m}\right) E_\alpha\left(-\frac{m}{3}\tau^{1-\alpha}t^\alpha\right)\right]^3. \quad (28)$$

De (28), consideramos

$$\alpha = \frac{m}{3}\tau,$$

e como $0 < \alpha \leq 1$, então temos que $0 < \tau \leq \frac{3}{m}$. Assim, a solução de (26) é dada por

$$V(t) = \left[\frac{n}{m} + \left((V(0))^{\frac{1}{3}} - \frac{n}{m}\right) E_\alpha\left(-\alpha^{1-\alpha}\left(\frac{m}{3}t\right)^\alpha\right)\right]^3.$$

tomando $\tilde{t} = \frac{m}{3}t$ podemos reescrever a solução (28) como (Gómez et al., 2013; Gómez-Aguilar et al., 2014):

$$V(t) = \left[\frac{n}{m} + \left((V(0))^{\frac{1}{3}} - \frac{n}{m}\right) E_\alpha\left(-\alpha^{1-\alpha}\tilde{t}^\alpha\right)\right]^3. \quad (29)$$

Para $\alpha = 1$ retomamos o modelo clássico. Na Figura 7 temos a curva de (29) para diferentes valores de α .

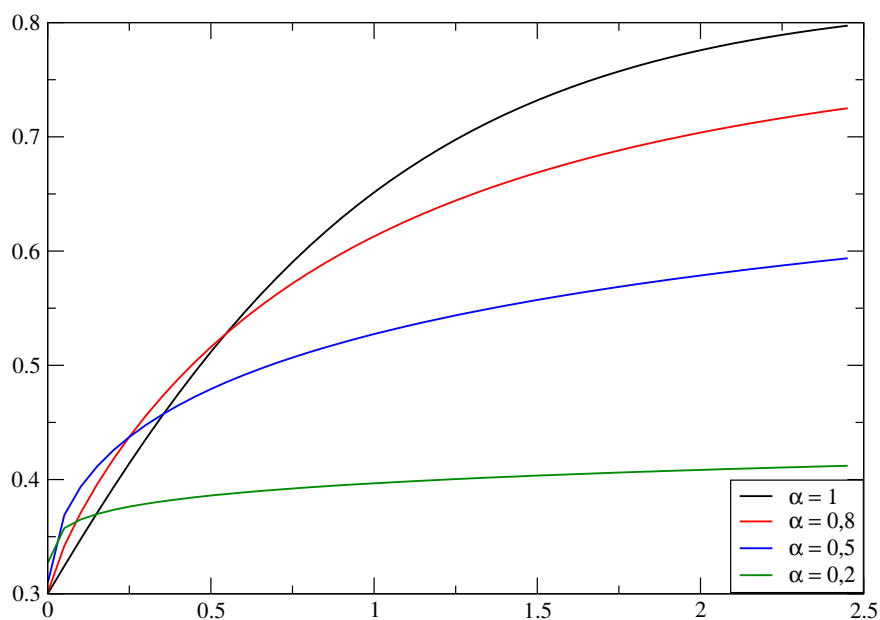


Figura 7 - Gráficos da solução (29) do modelo fracionário de Bertalanffy (26) para diferentes valores da ordem α .

2.3 Estabilidade

As equações diferenciais desempenham um papel muito importante na engenharia, nas ciências exatas e biológicas. O interesse em estudar o comportamento de espécies na natureza é antigo e o uso de conceitos matemáticos tem sido uma importante ferramenta nesses estudos. O estudo das interações entre populações visa conhecer o comportamento dessas populações de modo a ajudar a prever quais espécies irão predominar numa comunidade, quais serão extintas e, ainda, quais as condições para que as espécies coexistam.

Os sistemas não lineares permitem estudar muitos fenômenos importantes que não podem ser descritos por sistemas lineares. Existem muitas equações,

especialmente as não lineares, que não se têm à solução analítica, pelos métodos usuais. Porém, é possível obter informações valiosas sobre a natureza geométrica das soluções, o que nos leva a uma compreensão qualitativa do comportamento das soluções, em vez de informação quantitativa detalhada, analisando, inicialmente, soluções constantes especiais chamadas pontos críticos (pontos de equilíbrio) e procurando soluções periódicas que podem ser estáveis ou instáveis (Boyce & DiPrima, 2010; Strogatz, 2018; Zill & Cullen, 2001). A essa teoria dá-se o nome de Análise de Estabilidade.

Nesta seção trazemos o estudo e exemplos de análise de estabilidade para uma única equação diferencial fracionária e para um sistema de equações diferenciais fracionárias.

2.3.1 Estabilidade de uma equação diferencial fracionária

Seja $\alpha \in (0, 1]$ e consideremos o PVI

$$D^\alpha x(t) = f(x(t)), \quad t > 0 \quad \text{e} \quad x(0) = x_0. \quad (30)$$

Para encontrar os pontos de equilíbrio (x_{eq}) de (30) fazemos $D^\alpha x(t) = 0$, e então, $f(x_{eq}) = 0$. Para avaliar a estabilidade assintótica, tomamos $x(t) = x_{eq} + \epsilon(t)$ o que implica

$$D^\alpha \epsilon(t) = f(x_{eq} + \epsilon).$$

Pela série de Taylor temos:

$$f(x_{eq} + \epsilon) = f(x_{eq}) + f'(x_{eq})\epsilon + \dots \Rightarrow f(x_{eq} + \epsilon) \simeq f'(x_{eq})\epsilon,$$

em que $f(x_{eq}) = 0$. Logo,

$$D^\alpha \epsilon(t) = f'(x_{eq})\epsilon(t), \quad t > 0 \quad \text{e} \quad \epsilon(0) = x_0 - x_{eq}. \quad (31)$$

Se $\epsilon(t)$ é crescente, então o ponto de equilíbrio (x_{eq}) é dito instável e se $\epsilon(t)$ é decrescente, então o ponto de equilíbrio (x_{eq}) é localmente assintoticamente estável.

Deve-se notar que estes resultados são os mesmos para o estudo de estabilidade de um problema de valor inicial de uma equação diferencial ordinária (El-Sayed et al., 2007).

Exemplo 2.6. *Estabilidade do modelo fracionário de Gompertz (Tavoni et al., 2018a).*

Assim como nos modelos anteriores, a versão fracionária do modelo (16), com $0 < \alpha \leq 1$ é dada por:

$$\frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha N(t) = rN \ln \frac{k}{N}, \quad \text{com } N(0) = N_0. \quad (32)$$

Para encontrar os pontos de equilíbrio fazamos $D^\alpha N(t) = 0$ e, então, são $N_{eq} = 0$ e $N_{eq} = k$.

Temos que

$$f'(N(t)) = r\tau^{1-\alpha} \ln \left(\frac{k}{N(t)} \right) - r\tau^{1-\alpha},$$

e

$$f'(0) = p, \quad p \rightarrow +\infty, \quad f'(k) = -r\tau^{1-\alpha} < 0.$$

Por (31), para $N_{eq} = 0$, temos que

$$D^\alpha \epsilon(t) = f'(N_{eq})\epsilon(t) = p\epsilon(t), \quad t > 0 \quad \text{e} \quad \epsilon(0) = x_0, \quad (33)$$

$\epsilon(t)$ é dado por (com $N_0 > 0$) (El-Sayed et al., 2007; El-Sayed, 1996):

$$\epsilon(t) = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{(p)^i t^{i\alpha}}{\Gamma(i\alpha + 1)} (N_0).$$

Portanto, o ponto de equilíbrio $N_{eq} = 0$ é instável.

Por (31), para $N_{eq} = k$, temos

$$D^\alpha \epsilon(t) = f'(N_{eq})\epsilon(t) = -r\tau^{1-\alpha}\epsilon(t), \quad t > 0 \quad \text{e} \quad \epsilon(0) = N_0 - k, \quad (34)$$

$\epsilon(t)$ é dado por (com $N_0 > k$) (El-Sayed, 1996; El-Sayed et al., 2007):

$$\epsilon(t) = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{(-r\tau^{1-\alpha})^i t^{i\alpha}}{\Gamma(i\alpha + 1)} (N_0 - k).$$

Então, o ponto de equilíbrio $N_{eq} = k$ é assintoticamente estável.

Exemplo 2.7. *Estabilidade do modelo fracionário de von Bertalanffy (Tavoni et al., 2018a).*

O modelo de Bertalanffy (23) na sua versão fracionária, discutido em Vaidya & Alexandro (1982), é dado por:

$$\frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha V(t) = n(V(t))^{\frac{2}{3}} - mV(t), \quad t > 0 \quad \text{e} \quad V(0) = V_0. \quad (35)$$

Para encontrar os pontos de equilíbrio fazamos $D^\alpha V(t) = 0$, e, então, são $V_{eq} = 0$ e $V_{eq} = \left(\frac{n}{m}\right)^3$.

Temos que

$$f'(V(t)) = \frac{2}{3} n \tau^{1-\alpha} V^{-\frac{1}{3}} - m \tau^{1-\alpha},$$

e

$$f'(0) = p, \quad p \rightarrow +\infty, \quad f'\left(\left(\frac{n}{m}\right)^3\right) = -\frac{1}{3} m \tau^{1-\alpha} < 0.$$

Por (31), para $V_{eq} = 0$, temos

$$D^\alpha \epsilon(t) = f'(V_{eq} = 0) \epsilon(t) = p \epsilon(t), \quad t > 0 \quad \text{e} \quad \epsilon(0) = V_0, \quad (36)$$

$\epsilon(t)$ é dado por (El-Sayed, 1996; El-Sayed et al., 2007):

$$\epsilon(t) = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{p^i t^{i\alpha}}{\Gamma(i\alpha + 1)} V_0. \quad (37)$$

Portanto, o ponto de equilíbrio $V_{eq} = 0$ é instável.

Por (31), para $V_{eq} = \left(\frac{n}{m}\right)^3$, temos

$$D^\alpha \epsilon(t) = f'(V_{eq}) \epsilon(t) = -\frac{1}{3} m \tau^{1-\alpha} \epsilon(t), \quad t > 0 \quad \text{e} \quad \epsilon(0) = V_0 - \left(\frac{n}{m}\right)^3, \quad (38)$$

$\epsilon(t)$ é dado por (com $V_0 > \left(\frac{n}{m}\right)^3$) (El-Sayed et al., 2007; El-Sayed, 1996):

$$\epsilon(t) = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{\left(-\frac{1}{3} m \tau^{1-\alpha}\right)^i t^{i\alpha}}{\Gamma(i\alpha + 1)} \left(V_0 - \left(\frac{n}{m}\right)^3\right).$$

Então, o ponto de equilíbrio $V_{eq} = \left(\frac{n}{m}\right)^3$ é assintoticamente estável.

2.3.2 Estabilidade para um sistema de equações diferenciais fracionárias

Seja $\alpha \in (0, 1]$ e consideremos o sistema

$$\begin{cases} D^\alpha x_1(t) = f_1(x_1, x_2) \\ D^\alpha x_2(t) = f_2(x_1, x_2) \end{cases}, \quad (39)$$

com $x_1(0) = x_{01}$ e $x_2(0) = x_{02}$.

Para calcular os pontos de equilíbrio (x_1^{eq}, x_2^{eq}) basta tomar $D^\alpha x_1(t) = 0$ e $D^\alpha x_2(t) = 0$, isto é,

$$f_1(x_1^{eq}, x_2^{eq}) = 0 = f_2(x_1^{eq}, x_2^{eq}).$$

Para avaliar a estabilidade, consideramos

$$x_1(t) = x_1^{eq} + \epsilon_1(t),$$

$$x_2(t) = x_2^{eq} + \epsilon_2(t),$$

e então,

$$D^\alpha(x_1^{eq} + \epsilon_1) = f_1(x_1^{eq} + \epsilon_1, x_2^{eq} + \epsilon_2),$$

$$D^\alpha(x_2^{eq} + \epsilon_2) = f_2(x_1^{eq} + \epsilon_1, x_2^{eq} + \epsilon_2),$$

tomando $i = 1, 2$ segue que

$$D^\alpha \epsilon_i(t) = f_i(x_1^{eq} + \epsilon_1, x_2^{eq} + \epsilon_2)$$

e

$$\begin{aligned} f_i(x_1^{eq} + \epsilon_1, x_2^{eq} + \epsilon_2) &\simeq f_i(x_1^{eq}, x_2^{eq}) + \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_1} \right|_{eq} \epsilon_1 + \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_2} \right|_{eq} \epsilon_2 + \dots \\ \Rightarrow f_i(x_1^{eq} + \epsilon_1, x_2^{eq} + \epsilon_2) &\simeq \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_1} \right|_{eq} \epsilon_1 + \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_2} \right|_{eq} \epsilon_2, \end{aligned}$$

em que $f_i(x_1^{eq}, x_2^{eq}) = 0$. Então

$$D^\alpha \epsilon_i(t) \simeq \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_1} \right|_{eq} \epsilon_1 + \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_2} \right|_{eq} \epsilon_2.$$

Podemos escrever o sistema $D^\alpha \epsilon = A\epsilon$, com condições iniciais $\epsilon_1(0) = x_1(0) - x_1^{eq}$ e $\epsilon_2(0) = x_2(0) - x_2^{eq}$, em que

$$\epsilon = \begin{bmatrix} \epsilon_1 \\ \epsilon_2 \end{bmatrix}, \quad (40)$$

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix}, \quad (41)$$

e

$$a_{ij} = \frac{\partial f_i}{\partial x_j}, \quad i, j = 1, 2.$$

Temos que $B^{-1}AB = C$, em que C é a matriz diagonal de A dada por

$$C = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{bmatrix}, \quad (42)$$

em que λ_1 e λ_2 são autovalores de A e B é o autovetor de A , então

$$AB = BC, \quad A = BCB^{-1},$$

resultando que

$$D^\alpha \epsilon = (BCB^{-1})\epsilon, \quad D^\alpha(B^{-1}\epsilon) = C(B^{-1}\epsilon),$$

então,

$$D^\alpha \eta = C\eta, \quad \eta = B^{-1}\epsilon, \quad (43)$$

e

$$\eta = \begin{bmatrix} \eta_1 \\ \eta_2 \end{bmatrix}, \quad (44)$$

ou seja,

$$D^\alpha \eta_1 = \lambda_1 \eta_1, \quad D^\alpha \eta_2 = \lambda_2 \eta_2. \quad (45)$$

As soluções de (45) são dadas pela função de Mittag-Leffler (conforme o modelo (11)):

$$\eta_i(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(\lambda_i)^n t^{n\alpha}}{\Gamma(n\alpha + 1)} \eta_i(0) = E_\alpha(\lambda_i t^\alpha) \eta_i(0), \quad i = 1, 2. \quad (46)$$

Se $| \arg(\lambda_1) | > \alpha\pi/2$ e $| \arg(\lambda_2) | > \alpha\pi/2$, então $\eta_1(t)$ e $\eta_2(t)$ são decrescentes consequentemente, $\epsilon_1(t)$ e $\epsilon_2(t)$ são decrescentes (Matignon, 1996).

Então, podemos enunciar o seguinte teorema (Ahmed et al., 2007; Matignon, 1996):

Teorema 2.2. *O ponto de equilíbrio (x_1^{eq}, x_2^{eq}) do sistema de equações diferenciais (87) é localmente assintoticamente estável se todos os autovalores (λ_1, λ_2) associado a matriz jacobiana avaliada nesse ponto de equilíbrio satisfaz a seguinte condição $| \arg(\lambda_i) | > \frac{\alpha\pi}{2}$ para todo $i = 1, 2$.*

A partir desse Teorema 2.2 podemos concluir que alguns pontos de equilíbrio instável com ordem de derivada usual podem se tornar estáveis, dependendo do valor da ordem α da derivada. Ou seja, é possível dizer que os modelos fracionários são mais estáveis.

Exemplo 2.8. *Estabilidade do modelo Lotka-Volterra de ordem fracionária.*

Consideremos o sistema Lotka-Volterra presa-predador, com $0 < \alpha \leq 1$ e $a, b, c, d \in \mathbb{R}_+$,

$$\begin{cases} D^\alpha x(t) = x(t)(r - ax(t) - by(t)) \\ D^\alpha y(t) = y(t)(-d + cx(t)) \end{cases}. \quad (47)$$

Para calcular os pontos de equilíbrio fazemos $D^\alpha x(t) = D^\alpha y(t) = 0$ e, então, os pontos de equilíbrio são $(x_{eq}, y_{eq}) = (0, 0)$, $\left(\frac{r}{a}, 0\right)$, $\left(\frac{d}{c}, \frac{cr - ad}{cb}\right)$.

Para $(x_{eq}, y_{eq}) = (0, 0)$, temos

$$A = \begin{bmatrix} r & 0 \\ 0 & -d \end{bmatrix},$$

e seus autovalores são $\lambda_1 = r > 0$ e $\lambda_2 = -d < 0$, então o ponto de equilíbrio $(0, 0)$ é instável.

Para $(x_{eq}, y_{eq}) = \left(\frac{r}{a}, 0\right)$, temos

$$A = \begin{bmatrix} -r & -\frac{br}{a} \\ 0 & \frac{cr}{a} - d \end{bmatrix},$$

e seus autovalores são $\lambda_1 = -r < 0$ e $\lambda_2 = \frac{cr}{a} - d < 0$ se $cr < ad$, então o ponto de equilíbrio $\left(\frac{r}{a}, 0\right)$ é assintoticamente estável se $cr < ad$.

Para $(x_{eq}, y_{eq}) = \left(\frac{d}{c}, \frac{cr - ad}{cb}\right)$, temos

$$A = \begin{bmatrix} -\frac{ad}{c} & -\frac{bd}{c} \\ \frac{cr - ad}{b} & 0 \end{bmatrix},$$

e seus autovalores são $\lambda_{1,2} = \frac{-ad \pm \sqrt{a^2d^2 - 4cd(cr - ad)}}{2c}$.

O ponto de equilíbrio $\left(\frac{d}{c}, \frac{cr - ad}{cb}\right)$ é estável se, e somente se, $|\arg(\lambda_{1,2})| > \frac{\alpha\pi}{2}$.

No caso particular em que $a = 0$, quando $\alpha = 1$ o ponto de equilíbrio é um centro ($|\arg(\lambda_{1,2})| = \frac{\pi}{2}$). No caso fracionário, $0 < \alpha < 1$, o ponto de equilíbrio é assintoticamente estável.

2.3.3 A relação entre o parâmetro auxiliar τ e a estabilidade

Agora verificaremos se o parâmetro auxiliar τ influencia na estabilidade.

A equação característica da matriz jacobiana associada ao ponto de equilíbrio $E(x_1, x_2)$ do modelo (87) é

$$p_1(\lambda) = \begin{vmatrix} \frac{\partial f_1(x_1, x_2)}{\partial x_1} - \lambda & \frac{\partial f_1(x_1, x_2)}{\partial x_2} \\ \frac{\partial f_2(x_1, x_2)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2(x_1, x_2)}{\partial x_2} - \lambda \end{vmatrix} = 0. \quad (48)$$

E o mesmo modelo, porém corrigida a questão da dimensão, fazendo $\frac{d}{dt} \rightarrow \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} \frac{d^\alpha}{dt^\alpha}$, temos

$$\begin{cases} D^\alpha x_1(t) = \tau^{1-\alpha} f_1(x_1, x_2) \\ D^\alpha x_2(t) = \tau^{1-\alpha} f_2(x_1, x_2) \end{cases}, \quad (49)$$

a equação característica associado ao modelo (49) é

$$p_2(\lambda) = \begin{vmatrix} \tau^{1-\alpha} \frac{\partial f_1(x_1, x_2)}{\partial x_1} - \lambda & \tau^{1-\alpha} \frac{\partial f_1(x_1, x_2)}{\partial x_2} \\ \tau^{1-\alpha} \frac{\partial f_2(x_1, x_2)}{\partial x_1} & \tau^{1-\alpha} \frac{\partial f_2(x_1, x_2)}{\partial x_2} - \lambda \end{vmatrix} = 0. \quad (50)$$

Reorganizando a equação obtemos

$$\begin{vmatrix} \tau^{1-\alpha} \left(\frac{\partial f_1(x_1, x_2)}{\partial x_1} - \frac{\lambda}{\tau^{1-\alpha}} \right) & \tau^{1-\alpha} \frac{\partial f_1(x_1, x_2)}{\partial x_2} \\ \tau^{1-\alpha} \frac{\partial f_2(x_1, x_2)}{\partial x_1} & \tau^{1-\alpha} \left(\frac{\partial f_2(x_1, x_2)}{\partial x_2} - \frac{\lambda}{\tau^{1-\alpha}} \right) \end{vmatrix} = 0. \quad (51)$$

Reescrevendo $\frac{\lambda}{\tau^{1-\alpha}} = \omega$ em (51) temos

$$p_2(\omega) = \tau^{2(1-\alpha)} \begin{vmatrix} \frac{\partial f_1(x_1, x_2)}{\partial x_1} - \omega & \frac{\partial f_1(x_1, x_2)}{\partial x_2} \\ \frac{\partial f_2(x_1, x_2)}{\partial x_1} & \tau^{1-\alpha} \frac{\partial f_2(x_1, x_2)}{\partial x_2} - \omega \end{vmatrix} = 0. \quad (52)$$

Ou seja, $p_2(\omega_i) = \tau^{2(1-\alpha)} p_1(\lambda_i) = 0$, então $\omega_i = \lambda_i$, isto é $\frac{\lambda_i}{\tau^{1-\alpha}} = \omega_i$, para todo $i = 1, 2, 3, \dots$, ou seja, a estabilidade não depende de τ , pois o argumento de cada autovalor associado ao ponto de equilíbrio é o mesmo em ambos modelos .

3 MÉTODO DE GRÜNWALD-LETNIKOV

Uma grande dificuldade no tratamento numérico de equações diferenciais fracionárias é a presença longa e persistente de memória, que está relacionada à natureza não local dos operadores fracionários. Do ponto de vista prático, armazenar e levar em conta todo o histórico passado da solução é uma tarefa exigente (Ongun et al., 2013).

O método de Grünwald-Letnikov prossegue iterativamente e a soma no esquema torna-se cada vez mais longa, o que reflete que preserva o efeito da memória (Scherer et al., 2011). Este método é computacionalmente eficiente e resulta em erros menores durante as simulações numéricas (MacDonald et al., 2015; Rekanos & Yioultsis, 2014).

Primeiro, para entender o método vamos destacar a relação entre as derivadas de Riemann-Liouville, Caputo e Grünwald-Letnikov.

A relação entre as derivadas de Riemann-Liouville e Caputo é (Ongun et al., 2013; Scherer et al., 2011)

$$D^\alpha f(t) = {}_{RL}D^\alpha f(t) - \sum_{\nu=0}^{m-1} r_\nu^\alpha(t) f^{(\nu)}(0) \quad \text{com} \quad m-1 < \alpha \leq m,$$

em que $r_\nu^\alpha(t) = \frac{t^{\nu-\alpha}}{\Gamma(\nu+1-\alpha)}$.

Nos modelos estudados, temos que a ordem da derivada está compreendida no intervalo $0 < \alpha \leq 1$, ou seja, $m = 1$, então temos a relação

$$D^\alpha f(t) = {}_{RL}D^\alpha f(t) - r_0^\alpha(t) f(0) = {}_{RL}D^\alpha (f(t) - f(0)), \quad \text{com} \quad 0 < \alpha \leq 1,$$

em que $r_0^\alpha(t) = \frac{t^{-\alpha}}{\Gamma(1-\alpha)}$.

As derivadas de Riemann-Liouville e Grünwald-Letnikov coincidem (Li et al., 2011), isto é,

$${}_{RL}D^\alpha f(t) = {}_{GL}D^\alpha f(t).$$

Em consequência é possível estabelecer uma relação entre as derivadas de Caputo e Grünwald-Letnikov, dada por

$$D^\alpha f(t) = {}_{GL}D^\alpha f(t) - \sum_{\nu=0}^{m-1} r_\nu^\alpha(t) f^{(\nu)}(0) \quad \text{com} \quad m-1 < \alpha \leq m,$$

e, para $m = 1$, temos

$$D^\alpha f(t) = {}_{GL}D^\alpha (f(t) - f(0)) \quad \text{com} \quad 0 < \alpha \leq 1. \quad (53)$$

Para implementar o método, tomemos (Momani & Odibat, 2007; Podlubny, 1999; Scherer et al., 2011; Ongun et al., 2013):

$$(1-z)^\alpha = \sum_{j=0}^{\infty} w_j^{(\alpha)} z^j = 1 + \sum_{j=1}^{\infty} w_j^{(\alpha)} z^j,$$

em que, $w_j^{(\alpha)} = (-1)^j \binom{\alpha}{j} = \frac{\Gamma(j-\alpha)}{\Gamma(-\alpha)\Gamma(j+1)}.$

De um ponto de vista prático, os pesos do operador podem ser avaliados por meio da seguinte fórmula de recorrência (Jiang et al., 2017; Momani & Odibat, 2007):

$$w_0^{(\alpha)} = 1, \quad w_j^{(\alpha)} = \left(1 - \frac{1+\alpha}{j}\right) w_{j-1}^{(\alpha)}, \quad j = 1, 2, 3, \dots,$$

e

$$w_0^{(\alpha-1)} = 1, \quad w_j^{(\alpha-1)} = \left(1 - \frac{\alpha}{j}\right) w_{j-1}^{(\alpha-1)}, \quad j = 1, 2, 3, \dots.$$

Verifiquemos que

$$\sum_{j=0}^n w_j^{(\alpha)} = w_0^{(\alpha)} + w_1^{(\alpha)} + w_2^{(\alpha)} + \dots + w_n^{(\alpha)} = w_n^{(\alpha-1)},$$

para isso vamos utilizar princípio da indução finita (Ribeiro, 2017a).

De fato:

Para $n = 2$, a igualdade

$$w_0^{(\alpha)} + w_1^{(\alpha)} + w_2^{(\alpha)} = 1 - \alpha + \frac{\alpha^2}{2} - \frac{\alpha}{2} = w_2^{(\alpha-1)}$$

é verdadeira.

Agora suponhamos que seja verdadeiro que

$$w_0^{(\alpha)} + w_1^{(\alpha)} + w_2^{(\alpha)} + \dots + w_n^{(\alpha)} = w_n^{(\alpha-1)}. \quad (54)$$

Então, basta mostrar que vale a igualdade

$$w_0^{(\alpha)} + w_1^{(\alpha)} + w_2^{(\alpha)} + \dots + w_n^{(\alpha)} + w_{n+1}^{(\alpha)} = w_{n+1}^{(\alpha-1)},$$

que utilizando (54) é equivalente a mostrar que

$$w_n^{(\alpha-1)} + w_{n+1}^{(\alpha)} = w_{n+1}^{(\alpha-1)}.$$

Tem-se que

$$w_n^{(\alpha-1)} + w_{n+1}^{(\alpha)} = w_{n+1}^{(\alpha-1)} = \left(1 - \frac{\alpha}{n+1}\right) w_n^{(\alpha-1)} \Rightarrow w_{n+1}^{(\alpha)} = w_n^{(\alpha-1)} \left(-\frac{\alpha}{n+1}\right).$$

Utilizando a definição

$$w_{n+1}^{(\alpha)} = \frac{\Gamma(n+1-\alpha)}{\Gamma(-\alpha)\Gamma(n+2)}, \quad (55)$$

e pela Propriedade 2.1

$$w_n^{(\alpha-1)} \left(-\frac{\alpha}{n+1}\right) = \frac{\Gamma(n-\alpha+1)}{\Gamma(-\alpha+1)\Gamma(n+1)} \frac{(-\alpha)}{(n+1)} = \frac{\Gamma(n+1-\alpha)}{\Gamma(-\alpha)\Gamma(n+2)}. \quad (56)$$

De (55) e (56)

$$w_n^{(\alpha-1)} + w_{n+1}^{(\alpha)} = w_{n+1}^{(\alpha-1)}.$$

Portanto,

$$w_0^{(\alpha)} + w_1^{(\alpha)} + w_2^{(\alpha)} + \dots + w_n^{(\alpha)} = w_n^{(\alpha-1)}.$$

Dada a equação diferencial fracionária do tipo de Caputo de ordem α , com $0 < \alpha \leq 1$,

$$\begin{cases} D^\alpha y(t) = f(t, y(t)) \\ y(t_0) = y_0 \end{cases}, \quad (57)$$

e a função $f(t)$ suave em $[t_0, T]$, de (3) e (53) temos que a aproximação de Grünwald-Letnikov para (57) no intervalo $[t_0, t]$, $0 < t < T$, com passo $h \rightarrow 0$ e $n = \frac{t - t_0}{h}$ é dada por:

$$\sum_{j=0}^n w_j^{(\alpha)} (y(t - jh) - y_0) = h^\alpha f(t, y_{t-1}) = h^\alpha f(t, y(t - (j+1)h)), \quad (58)$$

sendo este método explícito. O método implícito é dado por:

$$\sum_{j=0}^n w_j^{(\alpha)} (y(t - jh) - y_0) = h^\alpha f(t, y_t) = h^\alpha f(t, y(t - jh)).$$

Para $\alpha = 1$, a discretização (58) recupera o clássico método numérico explícito ou implícito de Euler.

Desenvolvendo $\sum_{j=0}^n w_j^{(\alpha)} (y_{n-j} - y_0)$ temos:

$$\begin{aligned} \sum_{j=0}^n w_j^{(\alpha)} (y_{n-j} - y_0) &= w_0^{(\alpha)} (y_n - y_0) + w_1^{(\alpha)} (y_{n-1} - y_0) + \dots + w_n^{(\alpha)} (y_0 - y_0) \\ &= w_0^{(\alpha)} y_n + w_1^{(\alpha)} y_{n-1} + \dots + w_n^{(\alpha)} y_0 - w_0^{(\alpha)} y_0 - \dots - w_n^{(\alpha)} y_0 \\ &= y_n + \left(\sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} y_{n-j} \right) - y_0 (w_0^{(\alpha)} + w_1^{(\alpha)} + \dots + w_n^{(\alpha)}) \\ &= y_n + \left(\sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} y_{n-j} \right) - y_0 w_n^{(\alpha-1)}. \end{aligned}$$

Algumas considerações importantes sobre estabilidade, consistência e erros são apresentadas a seguir.

Lema 3.1. *Seja a função $f(x)$ suave no intervalo $[0, T]$, então a aproximação de Grünwald-Letnikov satisfaz para cada $0 < t < T$, espaçamento h e $t = nh$, a ordem de aproximação é dada por (Podlubny, 1999):*

$${}_{RL}Dy(t) = \frac{1}{h^\alpha} \sum_{k=0}^n \frac{\Gamma(k - \alpha)}{\Gamma(-\alpha)\Gamma(k+1)} f(t - kh) + Oh, \quad h \rightarrow 0.$$

Lema 3.2. *A ordem de consistência para o Método de Grünwald-Letnikov é $O(h^{1+\alpha})$ (Scherer et al., 2011).*

Lema 3.3. *Os métodos explícitos e implícitos de Grünwald-Letnikov (58) são assintoticamente estáveis (Scherer et al., 2011).*

A estabilidade absoluta do método é investigada quando aplicado à equações de teste convenientes, com $0 < \alpha < 1$. A seguinte equação diferencial fracionária, via Caputo, e sua solução usando função de Mittag-Leffler, é proposta:

$$D^\alpha y(t) = \lambda y(t), \quad y(0) = y_0, \quad (59)$$

e a solução é dada por $y(t) = y_0 E_\alpha(\lambda t^\alpha)$ (veja (15)).

Reescrevendo a discretização dada pelo método explícito (58) como $y_n = w_n^{(\alpha-1)} y_0 - \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} y_{n-j} + h^\alpha (y_{n-})$ e, também, ao reescrevermos $w_j^{(\alpha)} = (-1)^j \binom{\alpha}{j} = -c_j^{(\alpha)} = (-1)^{j-1} \binom{\alpha}{j}$ na expressão (58), temos: $y_n = w_n^{(\alpha-1)} y_0 + \sum_{j=1}^n c_j^{(\alpha-1)} y_{n-j} + h^\alpha (y_{n-})$. Assim, podemos enunciar o Lema a seguir.

Lema 3.4. *O método de Grünwald-Letnikov é absolutamente estável no caso explícito se o tamanho do passo h satisfaz (Scherer et al., 2011)*

$$y_n < w_n^{(\alpha-1)} y_0 + \sum_{j=1}^n c_j^{(\alpha-1)} y_{n-j}, \quad (60)$$

que é similar a

$$y_n < w_n^{(\alpha-1)} y_0 - \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha-1)} y_{n-j},$$

como exemplo, na equação (59), com $\lambda < 0$, deve satisfazer:

$$|\alpha + \lambda h^\alpha| \leq \alpha,$$

e no caso implícito sem restrição de tamanho do passo h .

Muitas vezes, principalmente quando se trata de sistemas de equações diferenciais, a implementação do método implícito é trabalhoso, então escolhe-se o método explícito. Contudo, neste caso, é necessário a verificação da condição (60) para analisar a estabilidade do método.

Lema 3.5. *O erro de truncamento do método satisfaz $O(h^{1+\alpha})$ ($h \rightarrow 0$) (Scherer et al., 2011).*

3.1 Discretização da versão fracionária do modelo de von Bertalanffy

A seguir, propomos a discretização do modelo de von Bertalanffy como exemplo.

Exemplo 3.1. A discretização explícita do modelo (35) é:

$$V_i = w_i^{(\alpha-1)} V_0 - \sum_{j=1}^i w_j^{(\alpha)} V_{i-j} + h^\alpha \tau^{1-\alpha} \left[n(V_{i-1})^{\frac{2}{3}} - mV_{i-1} \right]. \quad (61)$$

Comparamos graficamente (ver Figura 8) a solução analítica (29) do modelo fracionário de von Bertalanffy linearizado (26) com a solução numérica do modelo fracionário de von Bertalanffy (35) pela discretização (61), com $V(0) = V_0 = 0,3$, $n = 0,8$, $m = 0,02$, $h = 0,01$ e $\tau = \frac{3\alpha}{m}$.

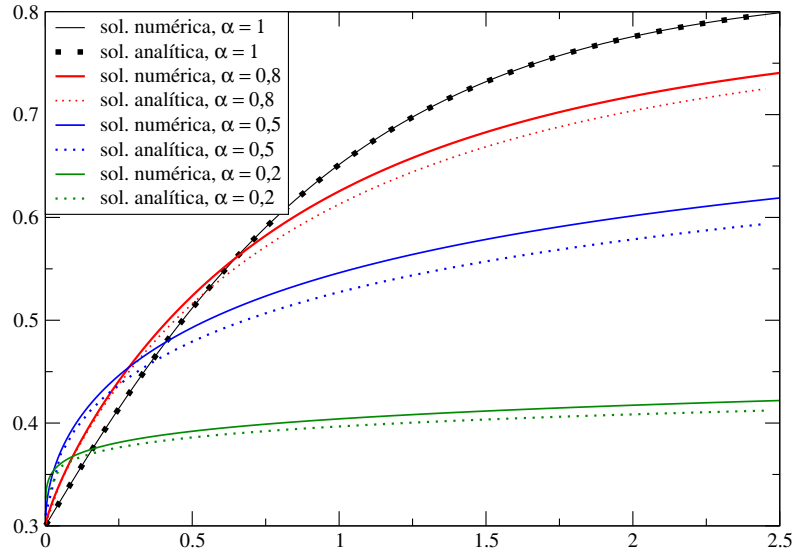


Figura 8 - Gráficos do modelo fracionário de von Bertalanffy para diferentes valores da ordem α .

Observe que, pela Figura 8, utilizando a mesma relação entre τ e α , as

diferenças entre a solução analítica e numérica se devem ao fato de que a solução da equação linearizada fracionária não é a mesma que a equação não linearizada, uma vez que a regra da cadeia não é trivial para derivadas fracionárias (Jumarie, 2013; Tarasov, 2016).

3.1.1 Conclusões e considerações

Existem duas maneiras equivalentes de apresentar o modelo. Uma é modelar diretamente as condições para $V(t)$, conforme a equação (23). E a outra maneira é modelar $V^{1/3}(t)$, através da equação (24).

Como resultado, para considerar a versão fracionária do modelo que descreve o crescimento populacional, podemos usar a equação (23), assim como podemos usar a equação (24). Para a versão fracionária dessas equações, as soluções não são as mesmas, já que a regra da cadeia usual não vale para o cálculo fracionário. O presente trabalho analisa quão diferentes são essas soluções.

No cálculo clássico, temos que $\frac{D^1 V(t)}{3(A(t))^2} = \frac{D^1 (A(t))^3}{3(A(t))^2} = \frac{n-mA}{3} = D^1 A(t)$, mas para $0 < \alpha < 1$, temos $D^\alpha A(t) \neq \frac{D^\alpha (A(t))^3}{3(A(t))^2} = \frac{D^\alpha V(t)}{3(A(t))^2}$. Assim, as diferenças entre as soluções analíticas e numéricas (ver Figura 8) se devem ao fato de que a solução da equação fracionária linearizada não é a mesma que a equação fracionária não linearizada ((26) e (35)), mas é original e adequada para descrever o crescimento de tumor e outros (Gerlee, 2013). Também enfatizamos que a solução de (23) é um caso particular para ambos os modelos (para $\alpha = 1$).

A solução analítica do modelo linearizado (26) pode descrever melhor, comparado com o de ordem inteiro, um fenômeno real como o crescimento do tumor no qual inicialmente cresce mais rápido e depois tende ao ponto de equilíbrio mais lentamente (Gatenby & Vincent, 2003; Varalta et al., 2014; Silva et al., 2018; Tarasov & Zaslavsky, 2006).

4 TERAPIA GÊNICA E IMUNOTERAPIA CELULAR ADOTIVA

Kuznetsov & Makalkin (1994) aplicaram o modelo Lotka-Volterra à modelagem de câncer. No modelo a seguir, E representa as células efetoras imunes¹ (predador) e T representa as células cancerosas (presas).

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + p \frac{ET}{g + T} - mET - dE \\ \frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - nET \end{cases}, \quad (62)$$

em que s, p, g, m, d, a, n, b são parâmetros. Tem-se que, s representa o crescimento e d a taxa de mortalidade das células efetoras, $-mET$ descreve o decaimento das células efetoras devido a interação das células cancerosas e o termo $p \frac{ET}{g + T}$ representa o crescimento Michaelis-Menten das células efetoras em resposta ao tumor. Na segunda equação, o crescimento das células cancerosas é dada pelo modelo logístico, em que $1/b$ é a capacidade de suporte² e a a taxa de crescimento das células cancerosas, o termo $-nET$ descreve a perda de células tumorais devido a atuação das células efetoras.

O modelo (62) descreve várias características e nos permite fazer pre-

¹Uma célula efetora é qualquer uma, dos vários tipos de células, que ativamente responde a um estímulo e efetua (ou produz) alguma mudança. É a principal célula do sistema imunológico.

²É uma tentativa de se definir uma unidade de grandeza que estime a quantidade de determinado elemento ou de organismos que podem ser mantidos em um dado espaço ou ambiente, sem deteriorar ou modificar significativamente as características elementares desse ambiente (Smaal et al., 1997; Wodarz & Komarova, 2014).

visões que são relevantes para a compreensão da imunoterapia do câncer (Yu et al., 2017; Tsygvintsev & Marino, 2013).

Kirschner & Panetta (1998) acrescentaram uma terceira população ao modelo (62), as citocinas. As citocinas são moléculas envolvidas na emissão de sinais entre as células durante o desencadeamento das respostas imunes e influenciam a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência das células imunológicas. A Interleucina-2 (IL-2) é uma proteína produzida, principalmente, por células T CD4 e em menor quantidade por células T CD8+, além de estimular o crescimento e a proliferação de linfócitos T e células B também induz a produção de outras citocinas, como, por exemplo, FNT β (fator de necrose tumoral), o que resulta na ativação de monócitos, neutrófilos e células matadoras naturais (Kirschner & Panetta, 1998; Oliveira et al., 2011).

A imunoterapia celular adotiva, do inglês ACI (*Adoptive Cellular Immunotherapy*), é a forma de transferência adotiva, através de injeção de células imunes, em que células com atividade antitumoral são transferidas para o hospedeiro que carrega o tumor, para mediar a regressão tumoral que geralmente é feito em conjunto com grandes quantidades de IL-2. Há dois tipos de células imunes que são cultivadas para este propósito: células LAK e TIL. Células LAK (*Lymphokine-Activated Killer Cells*) são leucócitos do sangue periférico cultivados na presença de IL-2 que ocorre o desenvolvimento de células efectoras que são citotóxicas para as células tumorais, essa função é prioritariamente desempenhada pelas próprias células Natural Killer. Essas células são injetadas de volta ao paciente. Células TIL (*Tumor Infiltrating Lymphocytes*) são células imunes retiradas do tumor do paciente e que são cultivadas *in vitro* com altas concentrações de IL-2 *in vitro* e depois são injetadas de volta ao paciente no local do tumor (Frankel et al., 2017; Kirschner & Panetta, 1998; Kuznetsov & Makalkin, 1994; Linden, 2010; Rosenberg & Lotze, 1986; Zang et al., 2014).

Então, o modelo proposto, conhecido como modelo KP (Kirschner &

Panetta, 1998) é dado por:

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = cT - \mu_2 E + p_1 \frac{EC}{g_1 + C} + s_1 \\ \frac{dT}{dt} = r_2 T(1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T} \\ \frac{dC}{dT} = \frac{p_2 ET}{g_3 + T} + s_2 - \mu_3 C \end{cases}, \quad (63)$$

em que o parâmetro c é conhecido como antigenicidade (capacidade de atuar como um antígeno, estimulando a formação de anticorpos) do tumor, μ_2 representa a taxa de mortalidade natural das células do tumor, o terceiro termo, do lado direito, da primeira equação representa a proliferação das células efetoras imunes devido a citocina IL-2 e s_1 representa o termo de tratamento com a introdução de células LAK e TIL ao tumor no paciente. Na segunda equação o primeiro termo é o crescimento logístico do tumor com taxa de crescimento r_2 e capacidade de suporte $1/b$ e o segundo termo representa o termo de depuração do tumor pelas células efetoras imunes. O primeiro termo da terceira equação representa a produção de IL-2 por células efetoras (representado pelo crescimento de Michaelis-Menten), μ_3 a taxa de mortalidade e s_2 a administração da citocina IL-2 ao paciente para estimular o crescimento e proliferação das células efetoras (Tsygvintsev & Marino, 2013).

O problema com células TIL é que apenas metade delas reagem ao tumor (Tsygvintsev & Marino, 2013). Rosenberg & Lotze (1986) consideraram uma amostra de sangue de cada paciente e transferiram genes para células T que induzem cada célula a produzir receptores especializados de células T (TCR). Estas células são então transferidas de volta para o paciente. Esse tipo de tratamento é conhecido como terapia gênica.

O efeito desejável de qualquer tratamento para o câncer é o de provocar a morte seletiva das células tumorais. Células cancerosas, geralmente, multiplicam-se com rapidez, o que explica o crescimento dos tumores. Muitos fármacos são usados no tratamento do câncer justamente porque atacam seletivamente células que se

multiplicam com rapidez e, portanto, matam células tumorais (Linden, 2010).

Em resumo, a terapia gênica é um tratamento experimental que atualmente está sendo testado em ensaios clínicos que envolvem a introdução adicional de material genético (DNA ou RNA) em células para combater o câncer de algumas maneiras diferentes. A pesquisa em terapia gênica inclui manipulações genéticas da expressão gênica através da entrega de genes modificados, pequenos pedaços de RNA conhecido como siRNA, DNA plasmidial nu e até vírus como vetores para liberação de material em células. Para reduzir os riscos de efeitos colaterais, tecidos específicos e tipos de células devem ser alvos. Não é apenas o tipo de terapia gênica mais adequada para cada caso, a escolha de qual gene a ser alvo, a dose e a época dos tratamentos tudo deve ser determinado (Ginn et al., 2018; Tsygvintsev & Marino, 2013; Arciero et al., 2004).

O modelo matemático para terapia gênica proposto por Tsygvintsev & Marino (2013) foi baseado no modelo KP (63) em que, para simplificá-lo, removeu-se a IL-2 da terceira equação e realocou na primeira equação com um termo de autoprolieração decrescente $\left(\bar{p}_3 \frac{E}{E+f}\right)$. Temos, então, o seguinte modelo

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = \bar{c}T - \bar{\mu}_2 E + \bar{p}_3 \frac{E}{E+f} + \bar{s}_1 \\ \frac{dT}{dt} = \bar{r}_2 T (1 - bT) - \bar{a} \frac{ET}{T+g_2} \end{cases}, \quad (64)$$

em que $E \equiv E(t)$ é a concentração de células efetoras imunes e $T \equiv T(t)$ de células tumorais no tempo t , $\bar{c}$ é o termo de antigenicidade do tumor, $\bar{\mu}_2$ representa a taxa de mortalidade natural das células efetoras imunes, $\bar{p}_3 \frac{E}{E+f}$ representa a autoprolieração de E , $\bar{s}_1$ é o termo de imunoterapia representado pela introdução de células LAK e TIL no local do tumor de um paciente, $\bar{r}_2$ é a taxa de crescimento das células cancerosas, $\frac{1}{b}$ é a capacidade de suporte das células tumorais e $\bar{a}$ é o termo de depuração do tumor.

Na versão fracionária do modelo é importante analisar a dimensão do mesmo. Em (64) a dimensão de $\frac{d}{dt}$ é dia^{-1} , na versão fracionária a dimensão de

$\frac{d^\alpha}{dt^\alpha}$, com $0 < \alpha \leq 1$, é $\text{dia}^{-\alpha}$, para que ambos lados de cada equação tenham mesma dimensão tomamos um parâmetro τ de dimensão dia que resulta $\frac{1}{\tau^{1-\alpha}} \frac{d^\alpha}{dt^\alpha}$ na unidade dia^{-1} (Cardoso et al., 2018; Gomes-Aguilar et al., 2015).

O modelo na sua versão fracionária é dado por (Tavoni et al., 2018b):

$$\begin{cases} \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha E(t) = \bar{c}T - \bar{\mu}_2 E + \bar{p}_3 \frac{E}{E+f} + \bar{s}_1 \\ \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha T(t) = \bar{r}_2 T (1 - bT) - \bar{a} \frac{ET}{T+g_2} \end{cases}.$$

Fazendo $d = \tau^{1-\alpha} \bar{d}$ para cada parâmetro, reescrevemos o modelo como:

$$\begin{cases} D^\alpha E(t) = cT - \mu_2 E + p_3 \frac{E}{E+f} + s_1 \\ D^\alpha T(t) = r_2 T (1 - bT) - a \frac{ET}{T+g_2} \end{cases}, \quad (65)$$

em que D^α é a derivada de Caputo de ordem α , $0 < \alpha \leq 1$. O significado de cada parâmetro (sem a barra) é similar ao do modelo de ordem inteira (com barra) (64).

4.1 Ponto de equilíbrio e estabilidade

Para entender a dinâmica de (65), primeiro encontraremos os pontos de equilíbrio do sistema, isto é, vamos encontrar os pontos tais que $D^\alpha E(t) = 0$ e $D^\alpha T(t) = 0$.

$$D^\alpha T(t) = 0 \Leftrightarrow T = 0 \text{ ou } E = \frac{r_2 (1 - bT) (T + g_2)}{a}.$$

Se $T = 0$, $E = \frac{B + \sqrt{B^2 + 4AC}}{2A}$ solução da equação $AE^2 - BE + C = 0$, em que $A = \mu_2 > 0$, $B = p_3 + s_1 - \mu_2 f$ e $C = s_1 f > 0$. Se $E = \frac{r_2 (1 - bT) (T + g_2)}{a}$ com $0 < T \leq \frac{1}{b} \Rightarrow F(T) = \delta T^4 + \beta T^3 + \wp T^2 + \zeta T + \theta = 0$, em que:

$$\delta = \mu_2 r_2^2 b^2 > 0,$$

$$\beta = 2\mu_2 g_2 r_2^2 b^2 + acbr_2 - 2\mu_2 br_2^2,$$

$$\wp = \mu_2 r_2^2 + abs_1 r_2 + acr_2 bg_2 + \mu_2 r_2^2 b^2 g_2^2 + ap_3 r_2 b - 4\mu_2 r_2^2 bg_2 - acr_2 - af\mu_2 r_2 b,$$

$$\begin{aligned} \zeta = & 2\mu_2 g_2 r_2^2 + as_1 r_2 bg_2 + af\mu_2 r_2 + ap_3 r_2 bg_2 - acr_2 g_2 \\ & - 2\mu_2 r_2^2 g_2^2 b - as_1 r_2 - af\mu_2 r_2 bg_2 - a^2 cf - ap_3 r, \end{aligned}$$

$$\theta = \mu_2 r_2^2 g_2^2 + af\mu_2 r_2 g_2 - r_2 g_2 as_1 - ap_3 r_2 g_2.$$

Utilizando a regra de Descartes e o método de Sturm podemos determinar a quantidade de raízes reais distintas e positivas de $F(T)$ (Arshad et al., 2016; Kuznetsov & Makalkin, 1994).

Nas Tabelas 1, 2, 3 e 4 apresentamos um estudo dos sinais das expressões de β , $\wp$, ζ , θ , (66), (67), (69), (70) e (71), para existência de um ponto de equilíbrio positivo (Tabela 2), dois pontos (Tabela 1), três pontos (Tabela 3) e quatro pontos positivos (Tabela 4). Quando não indicado o sinal, a expressão pode ser tanto positiva quanto negativa.

$$S = \frac{3\beta - 8\alpha\wp}{16\alpha}, \quad (66)$$

$$\begin{aligned} H = & 256\alpha^2\beta^2\wp^2 + 358\alpha^3\beta\wp\zeta + 4096\alpha^4\wp\theta + 4608\alpha^4\zeta^2 \\ & - 768\alpha^2\beta^3\zeta - 1536\alpha^3\beta^2\theta - 1024\alpha^3\wp^3, \end{aligned} \quad (67)$$

$$A = \frac{5\beta^2\wp\zeta + 3\alpha\beta\zeta^2 - 4\alpha\wp^2\zeta - 9\beta^3\theta - 32\alpha\beta\wp\theta - 48\alpha^2\zeta\theta}{2(\beta^2\alpha^2 + 14\alpha\beta\wp\zeta + 16\alpha^2\wp\theta + 18\alpha^2\zeta^2 - 3\beta^3\zeta - 6\alpha\beta^2\theta - 4\alpha\zeta^3)}, \quad (68)$$

$$P(A) = \frac{(8\alpha\wp - 3\beta^2)}{16\alpha}A^2 + \frac{(6\alpha\zeta - \beta\wp)}{8\alpha}A + \frac{16\alpha\theta - \zeta\beta}{16\alpha}, \quad (69)$$

$$D = \frac{3\beta - 16\alpha\theta}{16\alpha}, \quad (70)$$

$$\begin{aligned} G = & 1280\alpha^2\beta^2\wp\zeta + 768\alpha^3\beta\zeta^2 - 1024\alpha^3\wp^2\zeta \\ & - 2304\alpha^2\beta^3\theta - 8192\alpha^3\beta\wp\theta - 12288\alpha^4\zeta\theta. \end{aligned} \quad (71)$$

Tabela 1. Dois pontos de equilíbrio positivos.

β	$\wp$	ζ	θ	S	H	p(A)	D	G
-	+	-	+	+		-		
-	+	-	+	-	-	-		
+	+	-	+	+	+	+		
+	+	-	+	+		-		+
+	+	-	+	-	-	-		+
+	-	+	+	+	+	+		
+	-	+	+	+		-	-	+
-	+	+	+	+	+	+		
-	+	+	+	+		-		+
-	+	+	+	-	-		-	+
+	-	-	+		+	+		
+	-	-	+		+	-	+	
+	-	-	+		+	-	-	+
+	-	-	+		-	-	+	
+	-	-	+		-	-	-	+
-	-	+	+		+	+		
-	-	+	+			-		+
-	-	-	+		+	+		
-	-	-	+			-		+

Tabela 2. Um ponto de equilíbrio positivo.

β	$\wp$	ζ	θ	S	H	p(A)
+	-	+	+			-
-	-	+	-		+	-
+	+	+	-			
+	+	-	-			
-	+	+	-	+		-
-	+	+	-	-	-	-
-	+	-	-	+		-
-	+	-	-	-	-	-
+	-	-	-			
-	-	-	-			

Tabela 3. Três pontos de equilíbrio posi-

vos.

β	$\wp$	ζ	θ	S	H	p(A)
+	-	+	-		+	+
-	-	+	-			+
-	+	+	-	+	+	+
-	+	-	-	+	+	+

Tabela 4. Quatro pontos de equilíbrio positivos.

β	$\wp$	ζ	θ	S	H	p(A)
-	+	-	+	+	+	+

Na ausência do tumor ($T = 0$) o sistema tem um único ponto de equilíbrio $P_0 = (E_0, 0)$, em que $E_0 = \frac{B + \sqrt{B^2 + 4AC}}{2A}$. A matriz jacobiana avaliada nesse ponto é dada por:

$$J(E_0, 0) = \begin{pmatrix} -\mu_2 + p_3 \frac{f}{(E_0 + f)^2} & c \\ 0 & r_2 - a \frac{E_0}{g_2} \end{pmatrix}.$$

Os autovalores associados a essa matriz são

$$\lambda_1 = -\mu_2 + p_3 \frac{f}{(E_0 + f)^2} \quad \text{e} \quad \lambda_2 = r_2 - a \frac{E_0}{g_2}.$$

Como

$$\begin{aligned} (E_0 + f)^2 &= E_0^2 + 2E_0f + f^2 \\ &= \frac{B^2}{2A^2} + \frac{C}{A} + \frac{B\sqrt{B^2 + 4AC}}{2A^2} + f \frac{\sqrt{B^2 + 4AC}}{A} + f^2 + p_3 \frac{f}{\mu_2} + \frac{s_1 f}{\mu_2} - f^2 \\ &= \frac{B^2}{2A^2} + \frac{C}{A} + \frac{(p_3 + s_1)\sqrt{B^2 + 4AC}}{2\mu_2^2} - \frac{f}{2\mu_2} \sqrt{B^2 + 4AC} + \\ &\quad + 2\frac{f}{2\mu_2} \sqrt{B^2 + 4AC} + \frac{p_3 f}{\mu_2} + \frac{s_1 f}{\mu_2} \\ &= \frac{B^2}{2A^2} + \frac{C}{A} + \frac{(p_3 + s_1)\sqrt{B^2 + 4AC}}{2\mu_2^2} + \frac{f}{2\mu_2} \sqrt{B^2 + 4AC} + \frac{p_3 f}{\mu_2} + \frac{s_1 f}{\mu_2} \\ &> \frac{p_3 f}{\mu_2}, \end{aligned}$$

então $-\mu_2 + p_3 \frac{f}{(E_0 + f)^2} < 0$, ou seja, $\lambda_1 < 0$.

Temos que λ_2 é negativo se, e somente se, $R_0 = \frac{(r_2 + 1)g_2 - aE_0}{g_2} < 1$ e podemos enunciar o teorema a seguir.

Teorema 4.1. *O ponto de equilíbrio do modelo (65) livre de tumor é localmente estável se $R_0 < 1$ e, instável se $R_0 > 1$ (Tavoni et al., 2018b).*

Seja $P = (\bar{E}, \bar{T})$, em que $\bar{T}$ é solução de $F(t) = 0$ e $\bar{E} = \frac{r_2(1 - b\bar{T})(\bar{T} + g_2)}{a}$, o ponto de equilíbrio que caracteriza a presença de células cancerosas, a matriz jacobiana associada a esse ponto é:

$$J(\bar{E}, \bar{T}) = \begin{pmatrix} -\mu_2 + p_3 \frac{f}{(\bar{E} + f)^2} & c \\ -a \frac{\bar{T}}{\bar{T} + g_2} & r_2(1 - 2b\bar{T}) - ag_2 \frac{\bar{E}}{(\bar{T} + g_2)^2} \end{pmatrix}.$$

Tomando $P_1 = -\mu_2 + p_3 \frac{f}{(\bar{E} + f)^2}$, $P_2 = r_2(1 - 2b\bar{T}) - ag_2 \frac{\bar{E}}{(\bar{T} + g_2)^2}$, $m_1 = -(P_1 + P_2)$ e $m_2 = ac \frac{\bar{T}}{\bar{T} + g_2}$, os autovalores associados são as soluções da equação característica $\lambda^2 + m_1\lambda + m_2 = 0$, ou seja,

$$\lambda_{1,2} = \frac{-m_1 \pm \sqrt{m_1^2 - 4m_2}}{2}.$$

Teorema 4.2. *O ponto de equilíbrio que caracteriza a presença de tumor $P = (\bar{E}, \bar{T})$ é estável se uma das seguintes condições é satisfeita (Tavoni et al., 2018b):*

- $m_1 > 0$ e $m_2 > 0$;
- $m_1 < 0$, $4m_2 > m_1^2$ e $\left| \tan^{-1} \frac{\sqrt{4m_2 - m_1^2}}{m_1} \right| > \frac{\alpha\pi}{2}$.

4.2 Simulações numéricas

Para as simulações numéricas utilizamos o método de Grünwald-Letnikov para equações diferenciais fracionárias e os parâmetros do modelo fracionário são os mesmos do modelo de ordem inteira (Tabela 5).

Tabela 5. Parâmetros do modelo (65) (Tsygvintsev & Marino, 2013).

	definição	S1	S2	S3
$\overline{\mu_2}$	taxa de mortalidade das células efetoras imunes (dia^{-1})	0,03	0,03	0,03
$\overline{p_3}$	taxa de proliferação de E (dia^{-1})	0,1245	0,1245	0,1245
f	saturação para o termo de proliferação de E (células)	10^{-3}	10^{-3}	10^{-3}
$\overline{s_1}$	termo da imunoterapia ($\frac{\text{células}}{\text{dia}}$)	1	764,5072	100
$\overline{c}$	antigenicidade (dia^{-1})	0,05	0,371	0,05
$\overline{r_2}$	taxa de crescimento do tumor (dia^{-1})	0,18	0,0023	0,05230
$\frac{1}{b}$	capacidade de suporte do tumor (células)	10^9	10^9	10^9
$\overline{a}$	termo de depuração do câncer (dia^{-1})	1	38,004	2
g_2	saturação para o termo de depuração de T (células)	10^5	10^5	10^5

Para a discretização numérica explícita do modelo, denotamos

$$E(t) \text{ por } E(t_{n-1}) \text{ e } T(t) \text{ por } T(t_{n-1}).$$

Por simplicidade, escrevemos as respectivas aproximações $E(t_n)$ e $T(t_n)$ por E_n e T_n .

Utilizando a discretização (58), obtemos

$$\begin{aligned}
E_n &= w_n^{(\alpha-1)} E_0 - \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} E_{n-j} + h^\alpha \left[cT_{n-1} - \mu_2 E_{n-1} + p_3 \frac{E_{n-1}}{E_{n-1} + f} + s_1 \right], \\
T_n &= w_n^{(\alpha-1)} T_0 - \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} T_{n-j} + h^\alpha \left[r_2 T_{n-1} (1 - bT_{n-1}) - a \frac{E_{n-1} T_{n-1}}{T_{n-1} + g_2} \right].
\end{aligned}$$

Em todas as simulações adotamos as condições iniciais $T(0) = T_0 = 10^5$ células e $E(0) = E_0 = 10^3$ células (Margarit & Romanelli, 2015). Diferentemente dos modelos lineares ou linearizados estudados na seção 2.2.1, neste não obtivemos uma relação entre τ e α . Então, vários valores de τ foram considerados e, o comportamento do sistema foi essencialmente o mesmo. Notamos que quanto menor o τ , mais lenta é a convergência para o ponto de equilíbrio (ver Anexo). Assim, apresentamos os resultados numéricos para $\tau = 1$. Para cada simulação, a condição (60) para o método explícito com $h=0.01$ foi verificada.

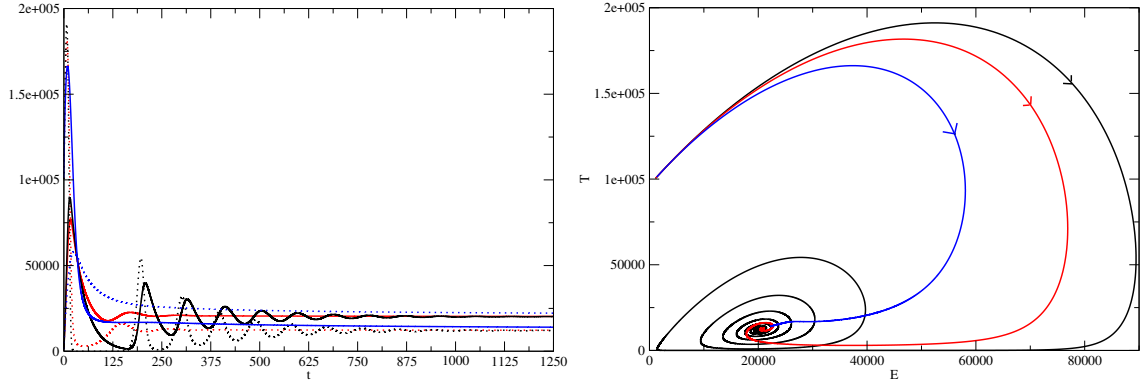


Figura 9 - Simulação 1: células cancerosas (linha contínua) e células imunes (linha tracejada) $\times$ tempo (esquerda), em dia, e retrato de fase (direita): células cancerosas $\times$ células imunes. Com $\alpha = 1,0$ (preto), $\alpha = 0,9$ (vermelho) e $\alpha = 0,7$ (azul).

Na Figura 9, simulação 1, após algum tempo, as oscilações não são mais observadas, indicando que a população de células cancerosas não cresce devido a atuação das células efectoras imunes. Verifica-se que ao diminuir a ordem da derivada a entrada do sistema em equilíbrio ocorre mais rapidamente.

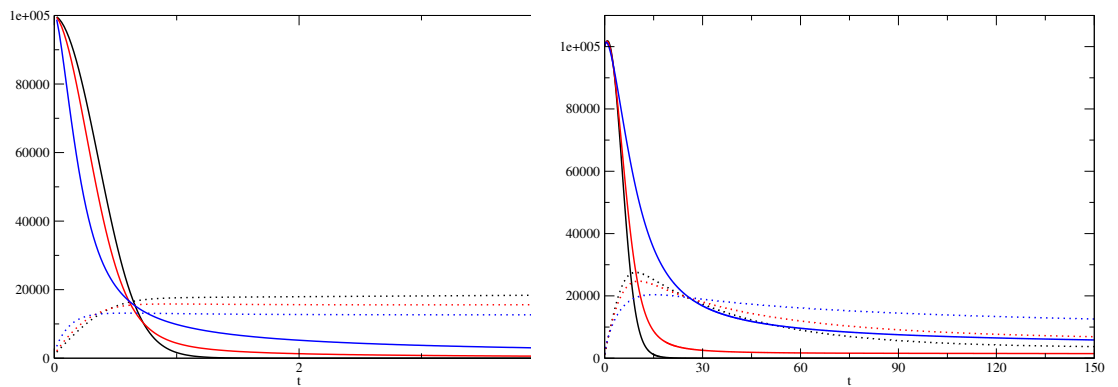


Figura 10 - Simulações 2 (esquerda) e 3 (direita): Dinâmica das populações de células cancerosas (linha contínua) e células imunes (linha tracejada) para diferentes valores de α , $\alpha = 1$ (preto); $\alpha = 0,9$ (vermelho) e $\alpha = 0,7$ (azul).

Na Figura 10, simulações 2 e 3, podemos observar que, ao diminuir a ordem da derivada, implica em uma convergência mais lenta ao ponto de equilíbrio.

4.3 Crescimento tumoral gompertziano

No modelo (65) substituiremos o crescimento logístico do tumor pelo modelo de Gompertz. A equação de Gompertz tem sido uma ferramenta útil na descrição de curvas de crescimento tumoral e aplicada de muitas maneiras diferentes, por exemplo, para capturar os efeitos da radiação e terapia antiangiogênica³ (Gerlee, 2013), Llanos-Pérez et al. (2015) baseiam-se na equação de Gompertz para descrever o crescimento celular do câncer de próstata. Costa & Lemos (2017), a partir do modelo de Gompertz para o crescimento do câncer, acrescentam no mesmo a administração de drogas como terapia, Benzekry et al. (2014) discute a importância dessa equação na modelagem de crescimento do tumor. Norton (1988) utiliza-se do modelo para descrever o câncer de mama em humanos, em Sarapata & de Pillis (2014) o melhor ajuste para os dados do crescimento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC) foi de Gompertz e em Albano et al. (2015) esse modelo descreve melhor a dinâmica de tumores sólidos. Consideramos o seguinte modelo:

$$\begin{cases} D^\alpha E(t) = cT - \mu_2 E + p_3 \frac{E}{E + f} + s_1 \\ D^\alpha T(t) = rT \ln \left(\frac{K}{T} \right) - a \frac{ET}{T + g_2} \end{cases}, \quad (72)$$

em que r representa a taxa de crescimento do modelo gompertziano e K a capacidade de suporte das células cancerosas do tumor.

³São agentes terapêuticos que podem ser úteis no tratamento de doenças malignas (cancros, leucemias, sarcomas, doenças primárias da medula óssea) e que dependem da neoformação vascular (angiogênese) para o seu crescimento e metastização. São agentes mais específicos no seu modo de atuação que os agentes de quimioterapia ou a radioterapia, que constituem as terapêuticas clássicas das doenças malignas. Devido à sua especificidade, são agentes menos tóxicos e mais bem tolerados que a quimioterapia/radioterapia.

Para simulação numérica, adotamos, $r = 0,04$ (dia⁻¹), baseado em Artung et al. (2014), e consideramos a capacidade de suporte K o mesmo valor de $1/b$ do crescimento logístico.

Tabela 6. Parâmetros do modelo (72) para as simulações 1 (S1), 2 (S2) e 3 (S3).

	S1	S2	S3
μ_2	0,03	0,03	0,03
p_3	0,1245	0,1245	0,1245
f	10^{-3}	10^{-3}	10^{-3}
s_1	1	764,5072	100
c	0,05	0,371	0,05
r	0,04	0,04	0,04
K	10^9	10^9	10^9
a	1	38,004	2
g_2	10^5	10^5	10^5

A discretização da primeira equação do modelo é a mesma discretização da primeira equação do modelo (65), e para a segunda equação, utilizando-se (58) segue que

$$T_n = w_n^{(\alpha-1)} T_0 - \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} T_{n-j} + h^\alpha \left[r T_{n-1} \ln \left(\frac{K}{T_{n-1}} \right) - a \frac{E_{n-1} T_{n-1}}{T_{n-1} + g_2} \right].$$

Vários valores de τ foram considerados e, o comportamento do sistema foi essencialmente o mesmo. Observamos que quanto menor o τ , mais lenta é a convergência para o ponto de equilíbrio (ver Anexo). Então, apresentamos os resultados numéricos para $\tau = 1$. Também, em cada simulação, foi verificada a condição (60), para o método explícito, com $h = 0,01$.

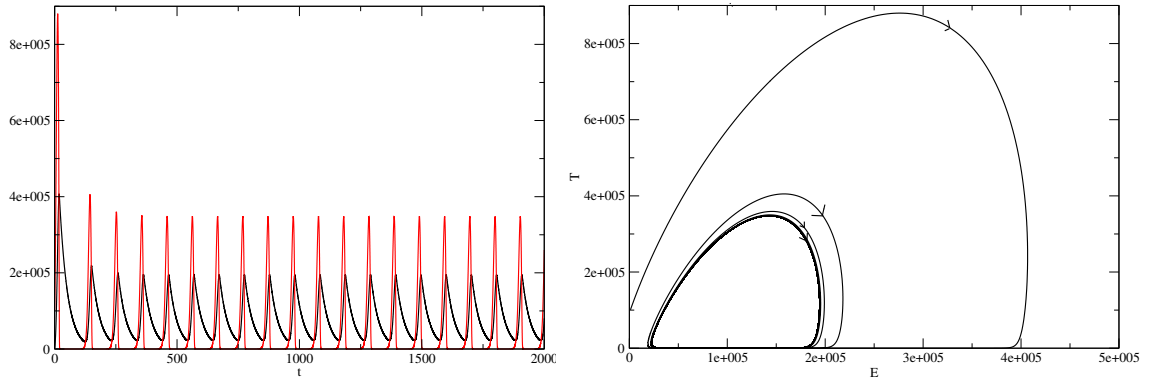


Figura 11 - Simulação 1 do modelo (72), com $r = 0,04$ e ordem da derivada inteira, $\alpha = 1$. À esquerda o crescimento das populações de células efetoras imunes (preto) (E) e cancerosas (vermelho) (T) ao decorrer do tempo (dias) e à direita o retrato de fase ($T \times E$).

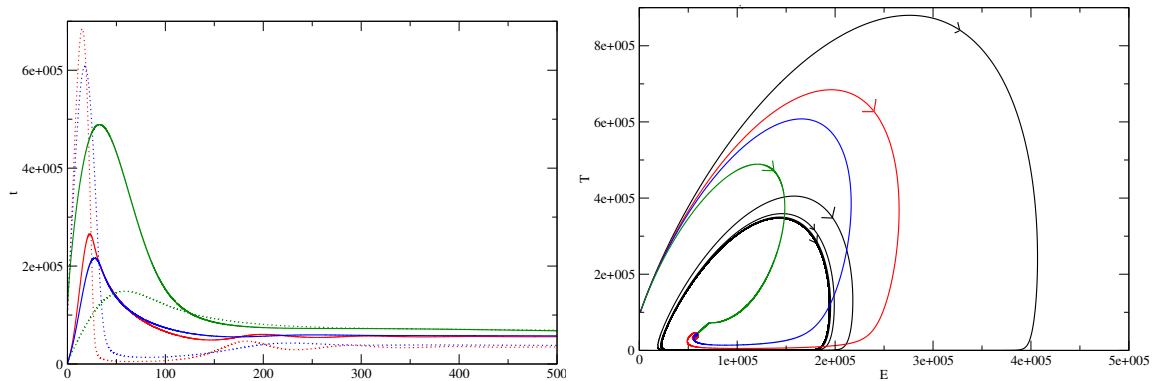


Figura 12 - Simulação 1 do modelo (72), com $r = 0,04$ e orde da derivada $\alpha = 0,8$ (vermelho); $\alpha = 0,7$ (azul); $\alpha = 0,5$ (verde). À esquerda, as células efetoras imunes E (linha pontilhada) e cancerosas T (linha contínua) ao decorrer do tempo (dias) e, à direita o retrato de fase ($T \times E$).

Na Figura 11, para $r = 0,04$ e a ordem do modelo α inteira, podemos observar oscilações frequentes entre as duas populações. Enquanto, para $0 < \alpha < 1$ (ver Figura 12), podemos observar que o modelo tende a um ponto de equilíbrio

estável e que quanto menor a ordem da derivada mais rápida é a convergência, ou seja, apresenta um cenário de atuação maior das células efetoras imunes, isto é, o tumor se estabiliza.

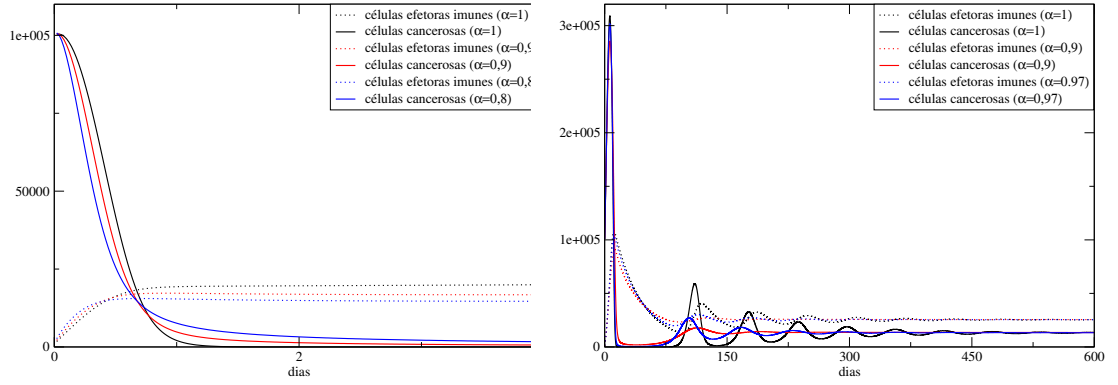


Figura 13 - Simulações 2 (esquerda) e 3 (direita) do modelo (72), com $r = 0,04$ exemplificados para alguns valores de α .

Como é possível observar na Figura 13, na simulação 2, o ponto de equilíbrio é ausente de células tumorais ($T = 0$) talvez pela maior atuação dos termos a e s_1 , de depuração das células cancerosas e de imunoterapia, respectivamente. E, na simulação 3, há inicialmente uma pequena oscilação que depois de algum tempo não ocorre mais e tende a um equilíbrio com presença de células tumorais. Como ocorre na simulação 1, do modelo (65) (ver Figura 9), aqui também se verifica uma melhor atuação das células efetoras imunes. Quanto menor a ordem da derivada fracionária ocorre uma entrada mais rápida do modelo em um estado de equilíbrio do tumor.

5 VÍRUS ONCOLÍTICO

Tratamentos contra o câncer trazem muitos efeitos colaterais para o paciente. A quimioterapia e a radioterapia, por exemplo, matam células saudáveis do organismo, além das células cancerosas, debilitando muito a saúde da pessoa em tratamento. Uma nova forma de tratamento, sem danificar as células saudáveis, utiliza vírus no combate aos tumores. Os chamados vírus oncolíticos⁴ são vírus modificados através de engenharia genética para destruir células tumorais e induzir respostas imunes (Costanzi-Strauss & Strauss, 2015).

Bradbury (2001) acreditava que nos próximos anos teria-se grandes avanços em vírus oncolíticos no tratamento de tumores e estavam em estudos cerca de dez deles e, havia indicações que a terapia com vírus oncolíticos funcionaria bem em combinação com outras terapias. Desde então os estudos avançaram muito e citamos alguns deles a seguir.

O vírus T-Vec (*Talimogene laherparepvec*), criado a partir da modificação do vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) armado com GM-CSF⁵, foi o primeiro medicamento vírus oncolíticos aprovado nos EUA, em outubro de 2015, na Europa, em janeiro de 2016, e na Austrália, em maio do mesmo ano. O T-Vec cessa o crescimento do tumor, prolongando a sobrevida do paciente (Fukuhara et al., 2016).

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um tipo de câncer altamente agressivo e, quando a doença está em estágio avançado, resistente à radioterapia e às

⁴“onco” significa câncer, e “lítico” significa destruir.

⁵Fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos, também conhecido como fator estimulador de colônias 2, é uma glicoproteína monomérica secretada por macrófagos, células T, mastócitos, células natural killer, células endoteliais e fibroblastos que funciona como uma citocina.

drogas citotóxicas convencionais. Numerosos vírus oncolíticos estão sendo testados em modelos pré-clínicos de CHC, com boa evidência direta e eficácia anti-tumoral (Jebar et al., 2015).

O uso de vírus oncolíticos contra glioblastoma (câncer cerebral altamente letal) com Zika vírus (ZIKV)⁶ está em fase estudos em camundongos. Resultados preliminares mostraram que o ZIKV infectou e matou células-tronco de glioblastoma, preferencialmente, em relação à progênie diferenciada do tumor ou às células neuronais normais combatendo o tumor ou dando maior sobrevida. Assim, cepas geneticamente modificadas podem ter eficácia terapêutica para pacientes adultos com glioblastoma (Zhu et al., 2017; Kaid et al., 2018).

Modelos matemáticos podem ajudar a entender as interações entre câncer e vírus, interpretar resultados experimentais e projetar novas experiências. Os primeiros modelos matemáticos de vírus oncolíticos como tratamento de câncer foram propostos por Wodarz (2001, 2004). Através de equações diferenciais ordinárias foram investigados três possíveis cenários que poderiam ser relevantes para terapia: (i) citotoxicidade viral, sozinha mata células tumorais; (ii) a resposta CTL (*Cytotoxic T-Lymphocytes*) lítica específica do vírus que contribui para a morte de células tumorais infectadas e, finalmente, (iii) quando o vírus provoca sinais imunostimulatórios dentro do tumor, promovendo o desenvolvimento de CTL específicas do tumor. Baseados nesses modelos, Dingli et al. (2006), Novozhilov et al. (2006a), Bajzer et al. (2008), Biesecker et al. (2010), Komarova & Wodarz (2010) e Bagheri et al. (2011) propuseram outros.

Alguns modelos com Equações Diferenciais Parciais (EDPs) são propostos por Kim et al. (2018) em que combinam quimioterapia e tratamento com vírus oncolíticos; Wein et al. (2003) em que o modelo descreve um tumor esférico e rastreia, através do espaço e tempo, as células tumorais infectadas, não infectadas,

⁶Zika vírus é um flavivírus, designação de um gênero de vírus que causa doenças no homem e em outros vertebrados, transmitidas por certos vetores (entre as doenças encontram-se a febre amarela, a dengue e a febre do Nilo Ocidental), que induz a morte celular e diferenciação de células precursoras neurais no feto em desenvolvimento.

células necróticas, vírus livres e a resposta imune; e Wodarz et al. (2012) que utilizam EDPs do tipo reação-difusão para aproximar alguns aspectos da dinâmica do sistema.

A seguir apresentamos um modelo matemático, com equações diferenciais ordinárias e sua versão fracionária, em que descreve o crescimento das células infectadas e não infectadas do tumor e as partículas virais. Apresentamos a análise de estabilidade linear e simulações numéricas.

5.1 Modelo

O modelo proposto por Wodarz & Komarova (2014) é:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \bar{r}x \left(1 - \frac{x+y}{w}\right) - \bar{d}x - \bar{\beta}xv \\ \frac{dy}{dt} = \bar{\beta}xv - (\bar{d} + \bar{a})y \\ \frac{dv}{dt} = \bar{k}y - \bar{u}v \end{cases}, \quad (73)$$

em que a variável x representa a quantidade de células do tumor não infectadas pelo vírus, y a quantidade de células do tumor infectadas pelo vírus e v as partículas virais. A quantidade de células cancerosas em cada instante t é dada por $x + y$. O crescimento das células não infectadas é descrito pela equação logística, com $\bar{r}$ a taxa de crescimento intrínseca e w a capacidade de suporte da quantidade total de células cancerosas. Em termos biológicos, isso significa que as células cancerosas se dividem e que isso resulta em crescimento exponencial em pequenas densidades de células tumorais, mas esse crescimento é retardado à medida que o tumor atinge tamanhos maiores e que recursos, tais como, nutrientes e espaço, se tornam escassos. O parâmetro $\bar{d}$ representa a taxa de mortalidade natural das células cancerosas, infectadas ou não, resultando no tempo médio de vida das células cancerosas dado por $1/\bar{d}$. As células cancerosas não infectadas se tornam infectadas proporcionalmente a $\bar{\beta}xv$. Além da taxa de mortalidade natural, as células cancerosas infectadas apresentam uma taxa de mortalidade $\bar{a}$ devido o vírus e, então, o tempo de vida de uma

célula cancerosa infectada é $1/(\bar{d} + \bar{a})$. As partículas virais crescem a uma taxa k e decaem a uma taxa $\bar{u}$ e tendo o tempo médio de vida $1/\bar{u}$.

Assim como nos modelos anteriores, a versão fracionária de (73) é dada por:

$$\begin{cases} \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha x(t) = \bar{r}x \left(1 - \frac{x+y}{w}\right) - \bar{d}x - \bar{\beta}xv \\ \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha y(t) = \bar{\beta}xv - (\bar{d} + \bar{a})y \\ \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha v(t) = \bar{k}y - \bar{u}v \end{cases}.$$

Fazendo $m = \tau^{1-\alpha}\bar{m}$ para cada parâmetro, reescrevemos o modelo como:

$$\begin{cases} D^\alpha x(t) = rx \left(1 - \frac{x+y}{w}\right) - dx - \beta xv \\ D^\alpha y(t) = \beta xv - (d + a)y \\ D^\alpha v(t) = ky - uv \end{cases}, \quad (74)$$

em que D^α é a derivada de Caputo de ordem α , $0 < \alpha \leq 1$. O significado de cada parâmetro é similar ao do modelo de ordem inteira (73).

5.2 Análise de estabilidade

A análise de estabilidade do modelo, seja de ordem inteira ou fracionária, ainda não é encontrada na literatura, faremos isso a seguir.

Para entender a dinâmica de (74), primeiro encontraremos os pontos de equilíbrio do sistema, isto é, vamos encontrar os pontos que satisfazem $D^\alpha x(t) = 0$, $D^\alpha y(t) = 0$ e $D^\alpha v(t) = 0$.

Temos três pontos de equilíbrio:

$$\begin{aligned} E_1 &= (0, 0, 0), \\ E_2 &= \left(\frac{w(r-d)}{r}, 0, 0 \right), \\ E_3 &= \left(\frac{(d+a)u}{k\beta}, \frac{u[wk\beta(r-d) - ru(d+a)]}{k\beta(ru + wk\beta)}, \frac{wk\beta(r-d) - ru(d+a)}{\beta(ru + wk\beta)} \right), \end{aligned}$$

com $E_2 > 0$, se $r > d$ e $E_3 > 0$, se $wk\beta(r-d) > ru(d+a)$.

Os pontos de equilíbrio E_1 e E_2 apresentam ausência de partículas virais e, o ponto E_1 apresenta ausência de células cancerosas, enquanto E_2 apresenta apenas população de células cancerosas não infectadas pelo vírus.

A matriz jacobiana de (74) avaliada em E_1 é:

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} r-d & 0 & 0 \\ 0 & -(d+a) & 0 \\ 0 & k & -u \end{pmatrix},$$

e, conseqüentemente, os autovalores de $J(E_1)$ são

$$\lambda_1 = r-d, \quad \lambda_2 = -(d+a) < 0 \quad \text{e} \quad \lambda_3 = -u < 0. \quad (75)$$

Teorema 5.1. *O ponto de equilíbrio E_1 do modelo (74) é localmente estável se, e somente se, $r < d$.*

Biologicamente, o tumor só será totalmente depurado se a taxa de crescimento intrínseca das células cancerosas for menor do que a taxa de mortalidade natural.

A matriz jacobiana de (74) avaliada em E_2 é:

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} -r+d & -r+d & -\beta \frac{w(r-d)}{r} \\ 0 & -(d+a) & \beta \frac{w(r-d)}{r} \\ 0 & k & -u \end{pmatrix},$$

a equação característica de $J(E_2)$ é:

$$\begin{aligned} [(-r+d) - \lambda][-(d+a) - \lambda][-u - \lambda] - k\beta \frac{w(r-d)}{r} [(-r+d) - \lambda] &= 0 \Rightarrow \\ [\lambda - (d-r)] \left[(\lambda + d+a)(\lambda + u) - k\beta \frac{w(r-d)}{r} \right] &= 0. \end{aligned} \quad (76)$$

Logo, temos que, um dos autovalores é $\lambda_1 = d-r$, e ao resolver

$$\lambda^2 + (d+a+u)\lambda + (d+a)u - k\beta \frac{w(r-d)}{r} = 0,$$

obtemos outros dois autovalores dados por

$$\lambda_{2,3} = \frac{-(d+a+u) \pm \sqrt{\Delta}}{2},$$

em que

$$\begin{aligned} \Delta &= (d+a+u)^2 - 4 \left[(d+a)u - k\beta \frac{w(r-d)}{r} \right] \\ &= d^2 + a^2 + u^2 + 2ad + 2au + 2du - 4au - 4du + 4k\beta \frac{w(r-d)}{r} \\ &= d^2 + a^2 + u^2 + 2ad - 2au - 2du + 4k\beta \frac{w(r-d)}{r} \\ &= (d+a-u)^2 + 4k\beta \frac{w(r-d)}{r}. \end{aligned}$$

Temos que $E_2 > 0$, se $r > d$ e, conseqüentemente, $\Delta > 0$, logo, resultando que os autovalores λ_2 e λ_3 são reais.

Portanto,

$$\lambda_2 = \frac{-(d+a+u) - \sqrt{\Delta}}{2} < 0.$$

Para $\lambda_3 = \frac{-(d+a+u) + \sqrt{\Delta}}{2} < 0$, deve ocorrer $(d+a+u)^2 > \Delta$.

Então,

$$\begin{aligned} d^2 + a^2 + u^2 + 2ad + 2au + 2du &> d^2 + a^2 + u^2 + 2ad - 2au - 2du + 4k\beta \frac{w(r-d)}{r} \\ 4au + 4du &> 4k\beta \frac{w(r-d)}{r} \Rightarrow \frac{(a+d)u}{k\beta} > \frac{w(r-d)}{r} \\ r-d &< \frac{ru(a+d)}{k\beta w}. \end{aligned} \tag{77}$$

Teorema 5.2. *O ponto de equilíbrio E_2 do modelo (74) é localmente estável se, e somente se, $0 < r-d < \frac{ru(a+d)}{k\beta w}$.*

A matriz jacobiana de (74) calculada em $E_3 = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{v})$, com

$$\bar{x} = \frac{(d+a)u}{k\beta}, \quad \bar{y} = \frac{u[wk\beta(r-d) - ru(d+a)]}{k\beta(ru + wk\beta)}, \quad e\bar{v} = \frac{wk\beta(r-d) - ru(d+a)}{\beta(ru + wk\beta)},$$

é:

$$J(E_3) = \begin{pmatrix} r - \frac{2\bar{x}r}{w} - \frac{r\bar{y}}{w} - d - \beta\bar{v} & -\frac{r\bar{x}}{w} & -\beta\bar{x} \\ \beta\bar{v} & -(d+a) & \beta\bar{x} \\ 0 & k & -u \end{pmatrix},$$

Fazendo

$$\begin{aligned}
-M &= r - \frac{2\bar{x}r}{w} - \frac{r\bar{y}}{w} - d - \beta\bar{v} \\
&= r - \frac{ru[wk\beta(r-d) - ru(d+a)]}{wk\beta(ru + wk\beta)} - d - \beta k \frac{wk\beta(r-d) - ru(d+a)}{k\beta(ru + wk\beta)} \\
&\quad - \frac{2ru(d+a)}{wk\beta} \\
&= r - \frac{2ru(d+a)}{wk\beta} - \frac{wk\beta(r-d) - ru(d+a)}{k\beta(ru + wk\beta)} \left[\frac{ru}{w} + \beta k \right] - d \\
&= \frac{wk\beta(r-d) - 2ru(d+a)}{wk\beta} - \frac{wk\beta(r-d) - ru(d+a)}{k\beta(ru + wk\beta)} \left[\frac{ru + wk\beta}{w} \right] \\
&= [wk\beta(r-d) - ru(d+a)] \left[\frac{1}{wk\beta} - \frac{1}{k\beta(ru + wk\beta)} \left(\frac{ru + wk\beta}{w} \right) \right] \\
&\quad - \frac{ru(d+a)}{wk\beta} \\
&= -\frac{ru(d+a)}{wk\beta},
\end{aligned}$$

e $N = d + a$, a equação característica associada a $J(P_3)$ é:

$$\begin{aligned}
\lambda^3 + (M + N + u)\lambda^2 + \left[MN + Mu + Nu - k\beta\bar{x} + \frac{\beta r}{w}\bar{x}\bar{v} \right] \lambda \\
+ MNu + \beta^2 k\bar{x}\bar{v} - k\beta M\bar{x} + \frac{u\beta r}{w}\bar{x}\bar{v} = 0.
\end{aligned} \tag{78}$$

Como $k\beta M\bar{x} = MNu$ e $k\beta\bar{x} = Nu$, podemos reescrever o polinômio como:

$$\lambda^3 + (M + N + u)\lambda^2 + \left[MN + Mu + \frac{\beta r}{w}\bar{x}\bar{v} \right] \lambda + \beta^2 k\bar{x}\bar{v} + \frac{u\beta r}{w}\bar{x}\bar{v} = 0. \tag{79}$$

Tomemos $a_1 = M + N + u$, $a_2 = MN + Mu + \frac{\beta r}{w}\bar{x}\bar{v}$ e $a_3 = \beta^2 k\bar{x}\bar{v} + \frac{u\beta r}{w}\bar{x}\bar{v}$.

Assim, todos os coeficientes da equação são reais e positivo, então, pela regra de sinais de Descartes, essa equação não apresenta raízes positivas. Ou seja, as possibilidades são: apresentar três raízes negativas ou uma raiz negativa e duas complexas conjugadas.

Dada uma equação característica polinomial do terceiro grau da forma $\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0$, pelo critério de estabilidade de Routh-Hurwitz (Poli &

Yang, 2006; Edelstein-Keshet, 1988), o ponto de equilíbrio é estável se, e somente se, $a_1 > 0$, $a_3 > 0$ e $a_1 a_2 > a_3$. Nesse caso podemos enunciar os seguintes teoremas:

Teorema 5.3. *O polinômio característico associado à matriz jacobiana avaliado no ponto de equilíbrio E_3 do modelo (74), quando existente, tem três raízes reais e negativas ou uma raiz real negativa e duas complexas conjugadas.*

Teorema 5.4. *O ponto de equilíbrio E_3 do modelo (74) de ordem inteira, $\alpha = 1$, é localmente estável se, e somente se, $a_1 a_2 > a_3$.*

E o teorema de estabilidade para o caso fracionário é dado por

Teorema 5.5. *O ponto de equilíbrio E_3 do modelo (74), com $0 < \alpha < 1$, é localmente estável se acontecer um dos casos a seguir:*

- $a_1 a_2 > a_3$, isto é, os três autovalores $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ negativos,
- $\lambda_1 < 0$, $|\arg(\lambda_2)| > \frac{\alpha\pi}{2}$ e $|\arg(\lambda_3)| > \frac{\alpha\pi}{2}$.

5.3 Simulação numérica e conclusões

Para as simulações numéricas utilizamos o método de Grünwald-Letnikov para equações diferenciais fracionárias e os parâmetros do modelo fracionário são os mesmos do modelo de ordem inteira.

Utilizando a discretização (58) obtém-se

$$\begin{aligned}
 x_n &= w_n^{(\alpha-1)} x_0 - \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} x_{n-j} + h^\alpha \\
 &\quad \left[r x_{n-1} \left(1 - \frac{x_{n-1} + y_{n-1}}{w} \right) - d x_{n-1} - \beta x_{n-1} v_{n-1} \right], \\
 y_n &= w_n^{(\alpha-1)} y_0 - \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} y_{n-j} + h^\alpha [\beta x_{n-1} v_{n-1} - (d + a) y_{n-1}], \\
 v_n &= w_n^{(\alpha-1)} v_0 - \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} v_{n-j} + h^\alpha [k y_{n-1} - u v_{n-1}].
 \end{aligned}$$

Nas simulações, os parâmetros foram baseados nos artigos de Wodarz (2001), Wodarz (2004) e Wodarz & Komarova (2014), sendo a unidade de tempo arbitrária. Vários valores de τ foram considerados e, o comportamento do sistema foi essencialmente o mesmo. Pudemos notar que quanto menor o τ , mais lenta é a convergência para o ponto de equilíbrio (ver Anexo). Então, apresentamos os resultados numéricos para $\tau = 1$. Também, em cada simulação, foi verificada a condição (60), para o método explícito, com $h = 0,01$. No artigo de Zurakowski & Wodarz (2007) é possível obter esses parâmetros para o caso de câncer de pâncreas.

Quando não há tratamento, $k = 0$ (não há replicação de vírus), o tumor cresce até atingir a capacidade de suporte (ver Figura 14).

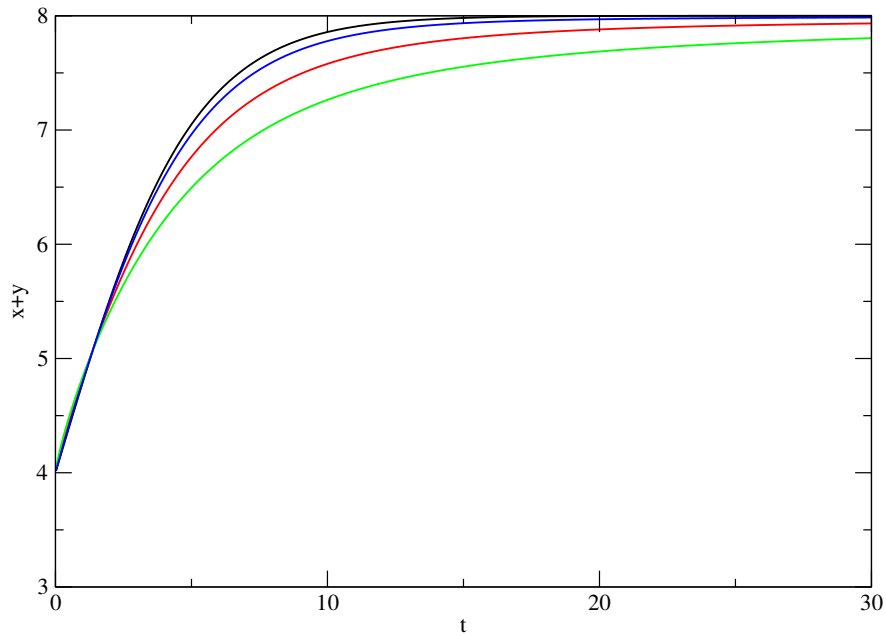


Figura 14 - Gráficos de curvas de crescimento da população de células cancerosas, para $k = 0$ (sem replicação de vírus), $r = 0,5$, $w = 10$ e $d = 0,1$, com $\alpha = 1$ (preto), $\alpha = 0,97$ (azul), $\alpha = 0,9$ (vermelho) e $\alpha = 0,8$ (verde).

Nesse caso, Figura 14, o modelo resume-se à equação logística e, segundo Varalta et al. (2014), uma desvantagem é que este modelo vai para a capa-

cidade de suporte mais rápido do que o esperado. Em contrapartida, é uma das vantagens do modelo logístico fracionário, pois notamos que, quanto menor a ordem da derivada a convergência para a capacidade de suporte fica mais lenta. Esta convergência mais lenta para capacidade de suporte é consistente com o crescimento de alguns tipos de tumores de câncer (Gatenby & Vincent, 2003), o que é altamente relevante para o estudo, desde que este modelo inclua a competição entre células tumorais por recursos vitais e preveja que o tamanho máximo de um tumor leva mais tempo para ser alcançado.

A seguir, apresentamos três simulações (S1, S2 e S3) variando os parâmetros a , β e k (ver Tabela 7). Esses parâmetros influenciam muito a interação entre as populações (Wodarz & Komarova, 2014).

Tabela 7. Parâmetros do modelo (74).

	S1	S2	S3
r	0,5	0,5	0,5
w	10	10	10
d	0,1	0,1	0,1
β	0,1	1,5	0,1
a	1	0,2	1
k	0,04	0,04	0,2
u	0,1	0,1	0,1

5.3.1 Simulação 1 (S1)

Com os parâmetros de S1 dados na Tabela 7, o ponto $E_1 = (0, 0, 0)$ é instável, pois, $r > d$. O ponto de equilíbrio E_2 é estável, pois satisfaz o Teorema 5.2. E não existe o ponto de equilíbrio E_3 . As condições iniciais são dadas por $x_0 = 4$, $y_0 = 1$, $v_0 = 1$, e $\alpha = 1$; $\alpha = 0,9$; $\alpha = 0,8$ e $\alpha = 0,7$.

Nesse caso, temos as constantes k e β muito menores quando comparados com a taxa de mortalidade a das células infectadas devido o vírus.

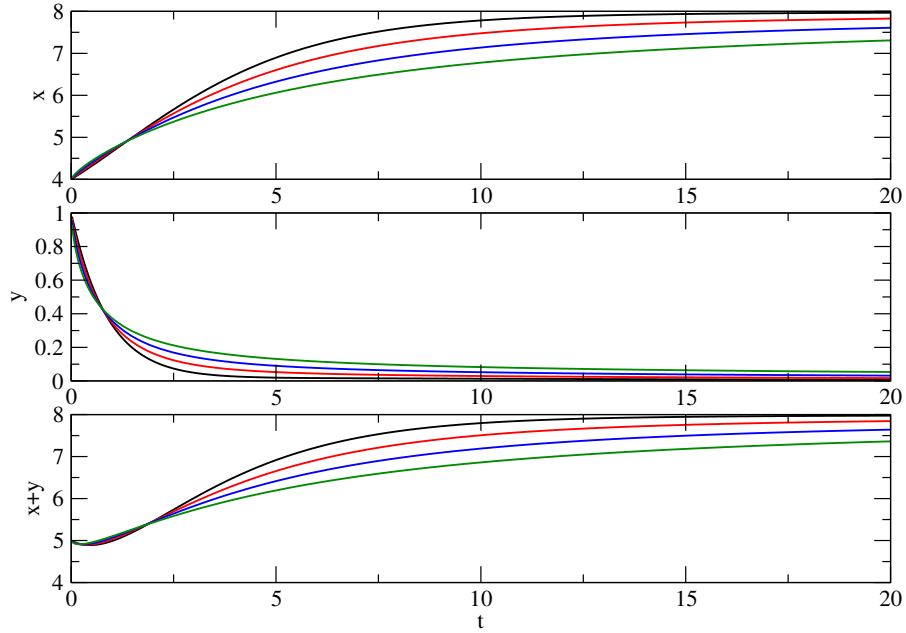


Figura 15 - Dinâmica das células cancerosas, para simulação 1, com diferentes valores de α , $\alpha = 1$ (preto); $\alpha = 0,9$ (vermelho); $\alpha = 0,8$ (azul) e $\alpha = 0,7$ (verde).

A partir da Figura 15 observamos que valores menores de α estão associados a um crescimento mais rápido das células cancerosas, entretanto isso ocorre somente no início da dinâmica, e depois estes valores estão associados a uma convergência mais lenta para o ponto de equilíbrio E_2 .

A modelagem fracionária, com ordem de derivadas mais baixas, pode caracterizar tumores que em um curto intervalo de tempo crescem rapidamente e depois tendem a capacidade máxima (suporte) mais lentamente.

5.3.2 Simulação 2 (S2)

Para o modelo (74) com os parâmetros de S2, analisaremos o ponto de equilíbrio E_3 . A matriz jacobiana em E_3 é:

$$J(E_3) = \begin{pmatrix} -0,025 & -0,025 & -0,75 \\ 0,3461538462 & -0,3 & 0,75 \\ 0 & 0,04 & -0,1 \end{pmatrix},$$

A equação característica associada é:

$$\lambda^3 + 0,425\lambda^2 + 0,01866\lambda + 0,01125 = 0.$$

Então, os autovalores são:

$$\lambda_1 = -0,4406,$$

$$\lambda_{2,3} = 0,00781 \pm 0,1596i.$$

Pelo Teorema 5.5 o ponto de equilíbrio E_3 se torna estável para o modelo (74) de ordem α , para

$$\alpha < \frac{2}{\pi} \arctan \frac{0,1596}{0,00781} \simeq 0,968.$$

Com as condições iniciais: $x_0 = 4$, $y_0 = 1$ e $v_0 = 1$, representamos as simulações, para alguns valores de α , $0 < \alpha \leq 1$, nas Figuras 16, 17 e 18.

Pela Figura 16 é possível observar que para $\alpha = 0,97$ o ponto de equilíbrio E_3 é instável e para $\alpha = 0,96$ é estável, o que está de acordo com o resultado analítico, pois

$$\alpha = 0,96 < \frac{2}{\pi} \arctan \frac{0,1596}{0,00781} = 0,968.$$

Ao compararmos os resultados (ver Figuras 16, 17 e 18) para diferentes valores de α , é possível observar que a estabilidade está relacionada com a ordem da derivada fracionária e observamos também que, conforme a ordem da derivada diminui, ocorre um maior amortecimento do sistema com perdas de oscilações do sistemas.

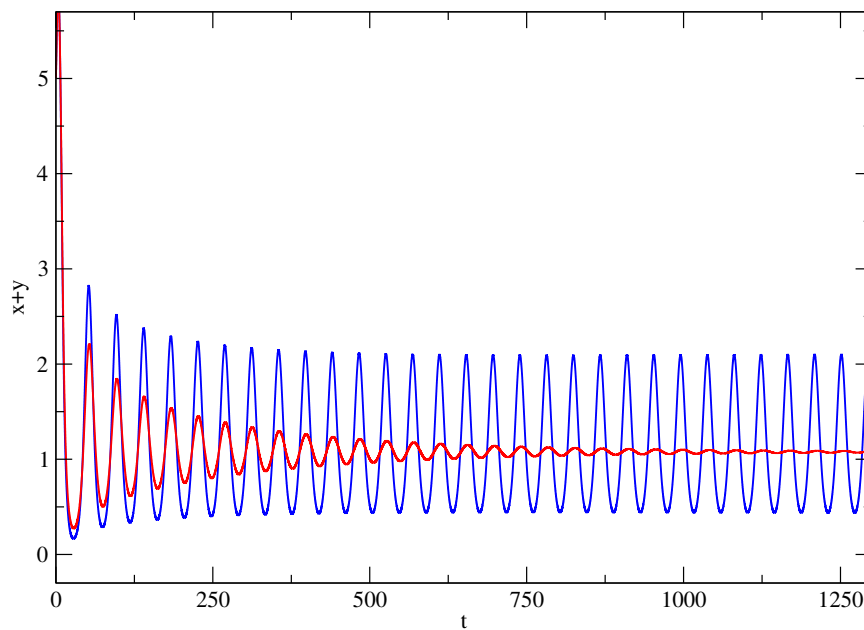


Figura 16 - Dinâmica das células cancerosas, para simulação 2, com $\alpha = 0,97$ (azul) e $\alpha = 0,96$ (vermelho).

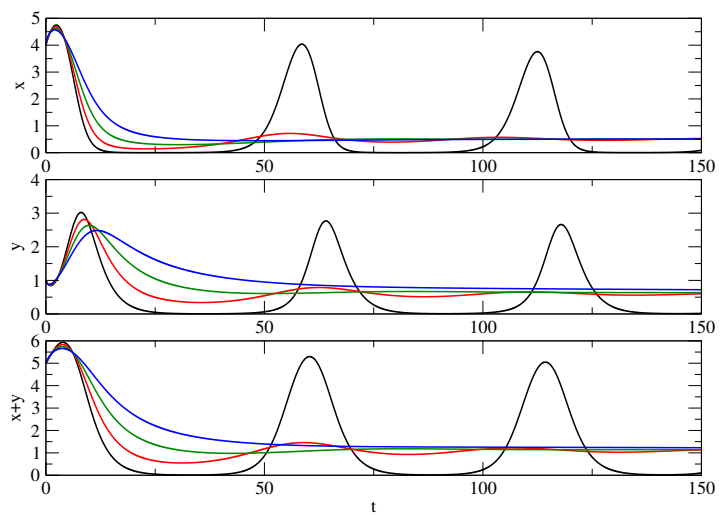


Figura 17 - Dinâmica das células cancerosas, para simulação 2, com $\alpha = 1$ (preto), $\alpha = 0,9$ (vermelho); $\alpha = 0,8$ (verde) e $\alpha = 0,7$ (azul).

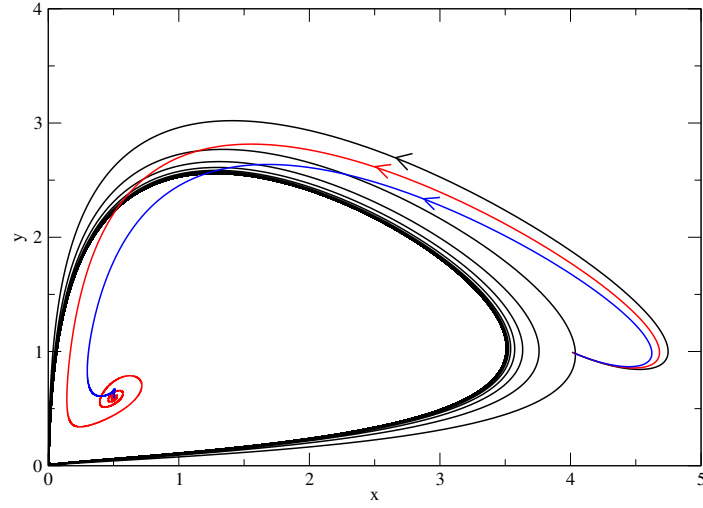


Figura 18 - Retrato de fase: células cancerosas não infectadas $\times$ células cancerosas infectadas, para simulação 2 e $\alpha = 1$ (preto); $\alpha = 0,9$ (vermelho) e $\alpha = 0,8$ (azul).

5.3.3 Simulação 3 (S3)

Para o modelo (74) com os parâmetros de S3, o ponto $E_1 = (0, 0, 0)$ é instável, pois, $r > d$. Pelo Teorema 5.2 o ponto de equilíbrio E_2 é instável. Agora analisemos o ponto $E_3 = (5, 5; 0, 5; 1)$.

A matriz jacobiana avaliada em E_3 é:

$$J(E_3) = \begin{pmatrix} -0,275 & -0,275 & -0,55 \\ 0,1 & -1,1 & 0,55 \\ 0 & 0,2 & -0,1 \end{pmatrix},$$

A equação característica associada é:

$$\lambda^3 + 1,475\lambda^2 + 0,3575\lambda + 0,07375 = 0.$$

Os autovalores são:

$$\lambda_1 = -0,04745, \quad \lambda_2 = -0,24504,$$

$$\lambda_3 = -1,18251.$$

Como os três autovalores são negativos, ou seja, o ponto de equilíbrio E_3 é estável para qualquer ordem α da derivada, $0 < \alpha \leq 1$. O que está de acordo com o Teorema 5.4, pois $a_1 a_2 = 0,5273125 > 0,01375 = a_3$.

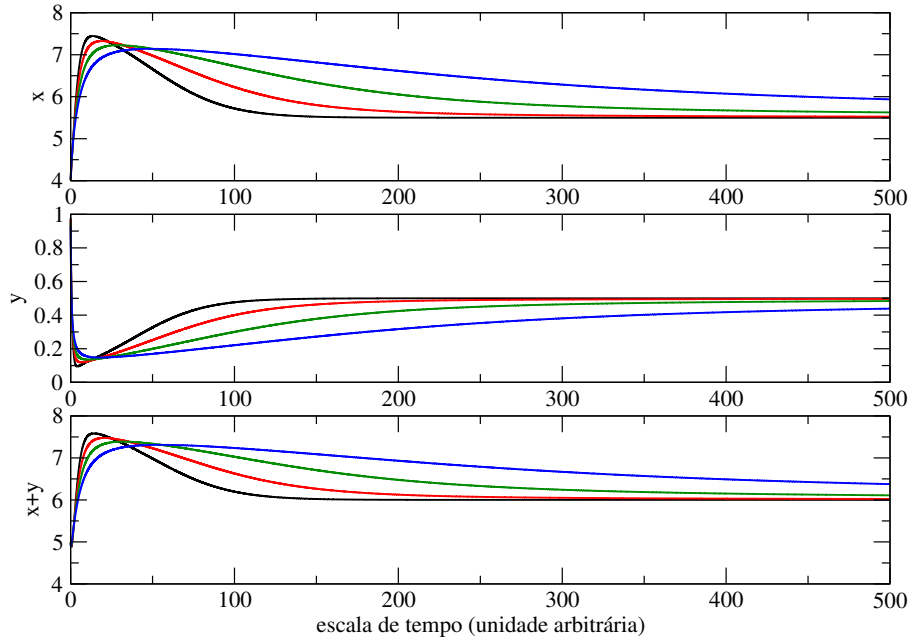


Figura 19 - Dinâmica das células cancerosas não infectadas (x), infectadas (y) e totais ($x+y$) ao decorrer do tempo, para parâmetros da simulação 3 (S3), com ordem $\alpha = 1$ (preto); $\alpha = 0,9$ (vermelho); $\alpha = 0,8$ (verde) e $\alpha = 0,7$ (azul).

Observa-se que não há oscilações das células cancerosas ao decorrer do tempo e ao diminuir a ordem da derivada fracionária o modelo pressupõe uma entrada mais lentamente no estado de equilíbrio.

5.3.4 Conclusão

Uma depuração total do tumor é muito difícil, o tratamento com vírus oncolíticos diminui muito o número de células cancerosas e não afeta as células saudáveis, debilitando menos o paciente quando comparado com tratamentos convencionais, como quimioterapia e radioterapia. Uma estratégia relevante para certos

tipos de câncer é, após o tratamento com vírus oncolíticos, em que a quantidade de células tumorais estão bem menores é considerar outro tipo de tratamento. É importante a combinação de tratamentos para uma cura da doença ou uma maior sobrevida do paciente (Wodarz, 2004; Wodarz & Komarova, 2014; Wodarz, 2016; Ghosh & Banerjee, 2018).

5.4 Um modelo de terapia com vírus oncolítico no tratamento de tumores agressivos

Baseado em Titze et al. (2017), Jenner et al. (2018) propõem o modelo a seguir com três equações diferenciais ordinárias para o tratamento de um tumor agressivo através de terapia com vírus oncolítico. Seja o seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = ru - \beta uv \\ \frac{di}{dt} = \beta uv - d_I i \\ \frac{dv}{dt} = -d_v v + \alpha d_I i \end{cases}, \quad (80)$$

em que u e i representam, respectivamente, a população de células tumorais não infectadas e infectadas por partículas virais e v a população de vírus ao decorrer do tempo. Este sistema de equações diferenciais modela uma forma agressiva de tumor, admitindo que as células não infectadas, pelo vírus, do tumor replicam a uma taxa r proporcional à sua população. Biologicamente, esse crescimento exponencial do tumor é inviável devido às limitações de nutrientes e espaço. Contudo, o crescimento exponencial ainda pode ser visto como uma aproximação suficiente para o crescimento do tumor sob tratamento com um vírus oncolítico, já que a escala de tempo da interação entre partículas de vírus e células tumorais é curto (Jenner et al., 2018).

A taxa de infecção da população de células tumorais não infectadas é proporcional ao produto das populações de vírus e células tumorais e que este ocorre com taxa β (Novozhilov et al., 2006b). Além disso, admite-se que, uma vez infectadas, as células tumorais são incapazes de divisão e a partícula do vírus dentro da célula tem o controle da máquina celular para a auto-replicação. As células tumorais infectadas com vírus irão explodir devido à lise a uma taxa d_I , liberando a uma taxa α nova partículas de vírus. d_v representa a taxa de mortalidade das partículas virais.

O modelo (80) adimensionalizado é dado por (Jenner et al., 2018)

$$\begin{cases} \frac{dU}{d\tau} = \varepsilon U - UV \\ \frac{dI}{d\tau} = UV - I \\ \frac{dV}{d\tau} = -mV + I \end{cases}, \quad (81)$$

com $U = \frac{\alpha\beta}{d_I}u$, $I = \frac{\alpha\beta}{d_I}i$, $V = \frac{\beta}{d_I}v$, $\tau = d_I t$, $\varepsilon = \frac{r}{d_I}$ e $m = \frac{d_v}{d_I}$.

Como o modelo (81) é adimensional, a sua versão fracionária é dada por:

$$\begin{cases} D^\alpha U = \varepsilon U - UV \\ D^\alpha I = UV - I \\ D^\alpha V = -mV + I \end{cases}, \quad (82)$$

em que D^α é a derivada de Caputo de ordem α , $0 < \alpha \leq 1$.

O modelo de ordem inteira (80) e não inteira (82), $0 < \alpha \leq 1$, apresentam dois pontos de equilíbrio: $E_1 = (0, 0, 0)$ e $E_2 = (m, m\varepsilon, \varepsilon)$. A estabilidade para o modelo (80) é discutida em (Jenner et al., 2018).

5.4.1 Simulação numérica

Para as simulações numéricas utilizamos o método de Grünwald-Letnikov para equações diferenciais fracionárias e os parâmetros do modelo fracionário são os mesmos do modelo de ordem inteira.

Utilizando a discretização (58) obtém-se

$$\begin{aligned} U_n &= w_n^{(\alpha-1)} U_0 - \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} U_{n-j} + h^\alpha [\epsilon U_{n-1} - U_{n-1} V_{n-1}], \\ I_n &= w_n^{(\alpha-1)} I_0 - \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} I_{n-j} + h^\alpha [U_{n-1} V_{n-1} - I_{n-1}], \\ V_n &= w_n^{(\alpha-1)} V_0 - \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} V_{n-j} + h^\alpha [-m V_{n-1} + I_{n-1}]. \end{aligned}$$

A seguir, apresentamos três simulações (S1, S2 e S3) variando os parâmetros ε , m e as condições iniciais $U(0) = U_0$, $I(0) = I_0$ e $V(0) = V_0$ (ver Tabela 8). Os valores para os parâmetros e condições iniciais foram baseados em Jenner et al. (2018). Também foi verificada a condição (60), para o método explícito, com $h = 0,01$. O objetivo dessas simulações é analisar a estabilidade de E_1 e E_2 quando $0 < \alpha < 1$ e comparar com a estabilidade do modelo de ordem inteira ($\alpha = 1$).

Tabela 8. Parâmetros do modelo (82).

	S1	S2	S3	S4
ε	0	0,1	0,5	0,1
m	0,1	0	0,5	0,01
U_0	0,4	0,5	0,4	0,8
I_0	0	0,05	0,0243	0
V_0	0,1	0,2	0,56	0,1

Jenner et al. (2018) discutem a estabilidade dos pontos de equilíbrio

E_1 e E_2 para o modelo de ordem inteira (81). Com $m \geq 0$ e $\varepsilon \geq 0$, tem-se três situações:

- E_1 estável, com depuração total das células tumorais e vírus oncolítico, para isso a taxa de crescimento tumoral deve ser nula, $\varepsilon = 0$, parâmetros de S1;
- E_2 estável, com erradicação total das células tumorais, porém a população viral tende a um ponto fixo diferente de zero, isto ocorre quando a taxa de decaimento do vírus for nula, $m = 0$, parâmetros de S2;
- para $\varepsilon > 0$ e $m > 0$, E_2 instável, com a curva da solução de cada população tendo oscilações com amplitudes crescentes, não havendo como o tratamento erradicar o tumor, isto é, o retrato de fase de $U \times I$ espiralando “para fora” com amplitude crescente. Neste caso, os autovalores de E_2 associados à matriz jacobiana são: um número real negativo e, dois complexos na forma $a \pm bi$, com a parte real a positiva. Em Jenner et al. (2018) traz várias simulações com $\varepsilon > 0$ e $m > 0$, escolhemos dois exemplos, S3 e S4, para estudar a versão fracionária.

5.4.2 Simulação 1 (S1)

Com os parâmetros da simulação 1 temos que E_1 é estável e E_2 instável para qualquer ordem da derivada.

Nessa simulação, pela Figura 20, percebemos que a estabilidade do ponto de equilíbrio E_1 do modelo (82) é a mesma para qualquer valor de α .

5.4.3 Simulação 2 (S2)

Com os parâmetros da simulação 2 temos que E_2 é estável para qualquer ordem da derivada.

Nessa simulação, pela Figura 21, há erradicação total das células tumorais e a população de partículas virais convergem a um valor ε . A estabilidade é a mesma para qualquer ordem da derivada.

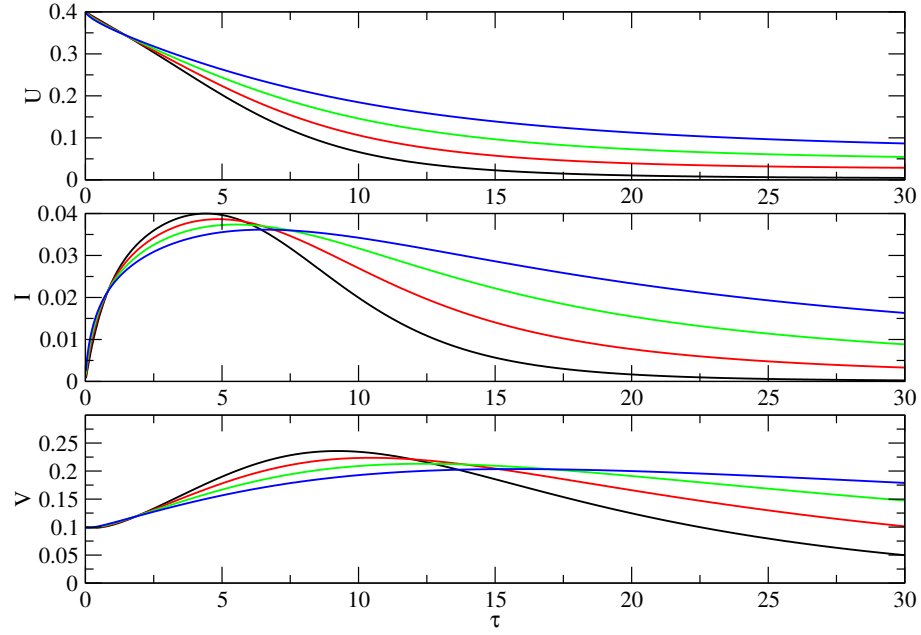


Figura 20 - Dinâmica das células cancerosas não infectadas (U), infectadas por partículas virais (I) e partículas virais (V) para diferentes ordem de derivada, $\alpha = 1$ (preto), $\alpha = 0,9$ (vermelho), $\alpha = 0,8$ (verde) e $\alpha = 0,7$ (azul), com parâmetros de S1 para o modelo (82).

5.4.4 Simulação 3 (S3)

Para o modelo (82) com os parâmetros de S3, analisaremos o ponto de equilíbrio E_2 . A matriz jacobiana em E_2 é:

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & -0,5 \\ 0,5 & -1 & 0,5 \\ 0 & 1 & -0,5 \end{pmatrix}.$$

A equação característica associada é:

$$\lambda^3 + 1,5\lambda^2 + 0,25 = 0.$$

Então, os autovalores são:

$$\lambda_1 = -1,598,$$

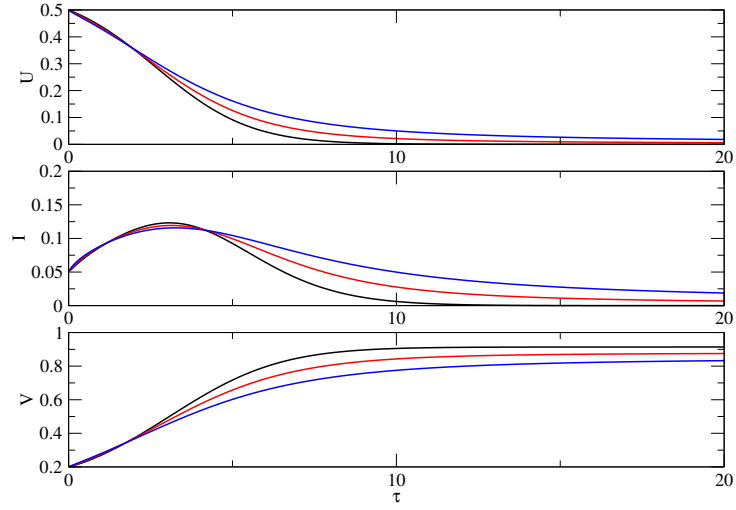


Figura 21 - Dinâmica das células cancerosas não infectadas (U), infectadas por partículas virais (I) e vírus oncolítico (V) para diferentes ordem de derivada, $\alpha = 1$ (preto), $\alpha = 0,9$ (vermelho) e $\alpha = 0,8$ (azul), com os parâmetros de S2 para o modelo (82).

$$\lambda_{2,3} = 0,049 \pm 0,393i.$$

Pelo Teorema 2.2 o ponto de equilíbrio E_2 se torna estável para o modelo (82) de ordem α , para

$$\alpha < \frac{2}{\pi} \arctan \frac{0,393}{0,049} \simeq 0,921.$$

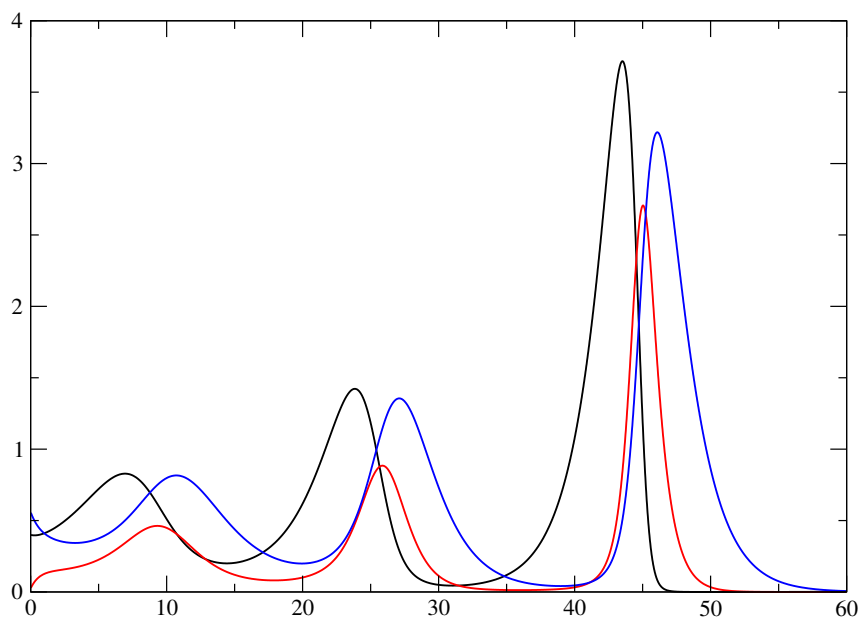


Figura 22 - Dinâmica das células cancerosas não infectadas (preto), infectadas por partículas virais (vermelho) e partículas virais (azul) para $\alpha = 1$ e parâmetros de S3.

Pela Figura 22, é possível observar a amplitude das oscilações cresce em todas as variáveis de interação entre os vírus oncolíticos e as células tumorais.

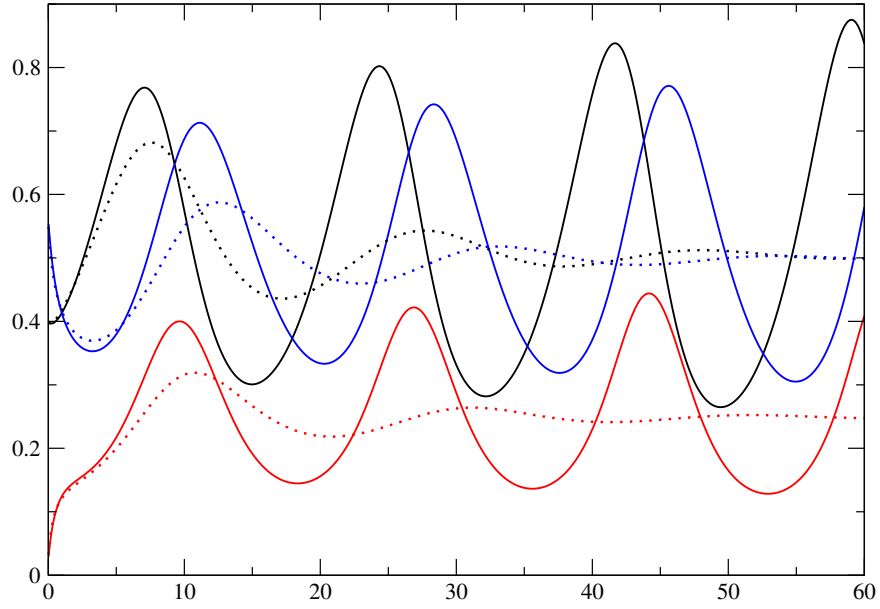


Figura 23 - Dinâmica das células cancerosas não infectadas (preto), infectadas por partículas virais (vermelho) e partículas virais (azul) para $\alpha = 0,93$ (linha contínua) e $\alpha = 0,9$ (linha pontilhada) com os parâmetros de S3.

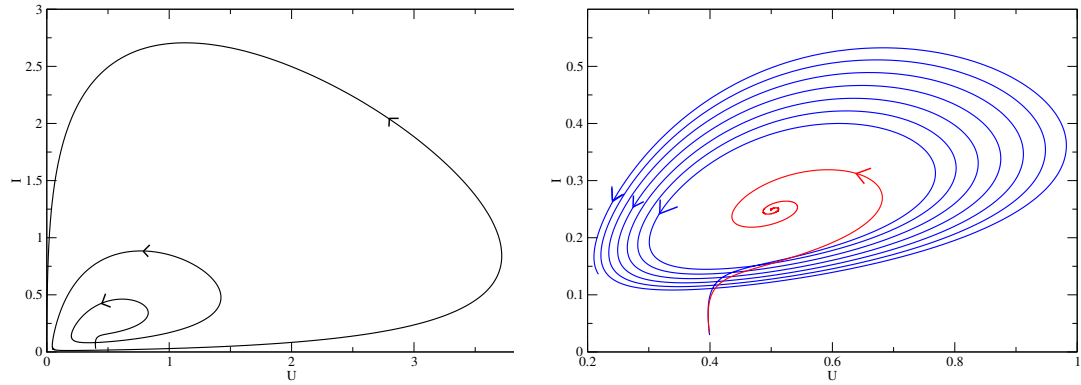


Figura 24 - Retrato de fase: células cancerosas não infectadas $\times$ células cancerosas infectadas, $\alpha = 1$ (preto); $\alpha = 0,93$ (azul) e $\alpha = 0,9$ (vermelho) com os parâmetros de S3.

Pelas Figuras 23 e 24, é possível observar que para $\alpha = 0,93$ o ponto de equilíbrio E_2 é instável e para $\alpha = 0,9$ é estável, o que está de acordo com o

resultado analítico, pois

$$\alpha = 0,9 < \frac{2}{\pi} \arctan \frac{0,393}{0,049} = 0,921.$$

Ao compararmos os resultados (ver Figuras 22, 23 e 24) para diferentes valores de α , é possível observar que a estabilidade está relacionada a ordem da derivada fracionária e observamos também que, conforme a ordem da derivada diminui, ocorre um maior amortecimento do sistema com perdas de oscilações do sistemas.

5.4.5 Simulação 4 (S4)

Para o modelo (82) com os parâmetros de S4, analisaremos o ponto de equilíbrio E_2 . A matriz jacobiana em E_2 é:

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & -0,01 \\ 0,1 & -1 & 0,01 \\ 0 & 1 & -0,01 \end{pmatrix}.$$

A equação característica associada é:

$$\lambda^3 + 1,01\lambda^2 + 0,001 = 0.$$

Então, os autovalores são:

$$\lambda_1 = -1,011,$$

$$\lambda_{2,3} = 0,0005 \pm 0,0314i.$$

Pelo Teorema 2.2 o ponto de equilíbrio E_2 se torna estável para o modelo (82) de ordem α , para

$$\alpha < \frac{2}{\pi} \arctan \frac{0,0314}{0,0005} \simeq 0,99.$$

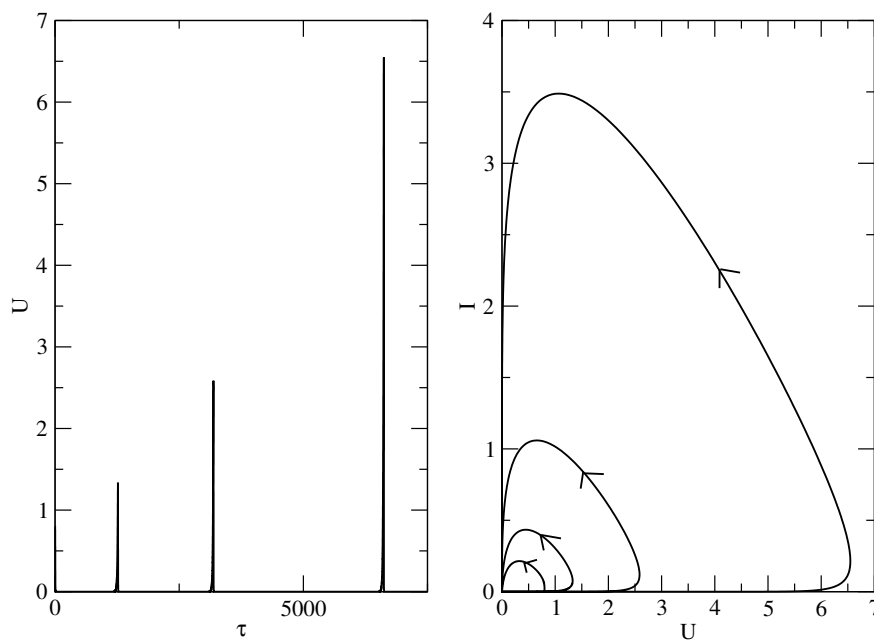


Figura 25 - Evolução das células cancerosas não infectadas (esquerda), retrato de fase: células cancerosas não infectadas $\times$ células cancerosas infectadas, para $\alpha = 1$ e parâmetros de S4.

Observe, veja Figura 25, que para $\alpha = 1$, o ponto E_2 é instável. A solução do modelo espirala “para fora”, isto é, ocorre oscilações com amplitude crescente.

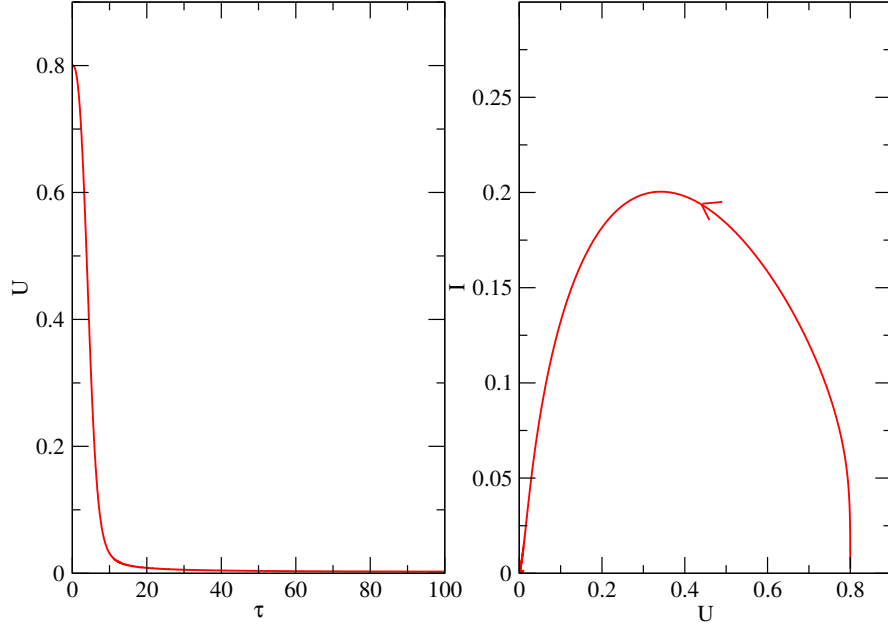


Figura 26 - Evolução das células cancerosas não infectadas (esquerda), retrato de fase: células cancerosas não infectadas $\times$ células cancerosas infectadas (direita), para $\alpha = 0,9$, e parâmetros de S4.

Assim como na simulação S3, em S4, o ponto de equilíbrio E_2 é instável para o modelo de ordem inteira (81) e para o modelo de ordem fracionária (82) o ponto de equilíbrio se torna estável para $\alpha < 0,99$.

5.4.6 Conclusão

Para $\varepsilon = 0$, taxa de crescimento tumoral nula, e $m > 0$ (exemplificados em S1) há depuração total das células cancerosas e também dos vírus oncolíticos. Tanto no modelo de ordem inteira quanto fracionária a estabilidade é a mesma, difere apenas no amortecimento para atingir o ponto de equilíbrio, quanto menor a ordem da derivada α mais lenta é a convergência.

Quando $m = 0$, taxa de decaimento do vírus é nula, e $\varepsilon > 0$ (exemplificados na simulação S2), há depuração total das células cancerosas, porém o vírus oncolítico converge para ε . Nesse caso a estabilidade dos pontos de equilíbrio do

modelo também é a mesma para qualquer ordem da derivada.

Entretanto, para $\varepsilon > 0$ e $m > 0$ (exemplificados em S3 e S4), os autovalores de E_2 associados à matriz jacobiana são: um número real negativo ($\lambda_1 < 0$) e dois complexos na forma $\lambda_{2,3} = a \pm bi$, com $a > 0$. Para o modelo de ordem inteira, E_2 é instável, e neste caso, a solução de cada população (U , I e V) é representada por uma curva que apresenta oscilações crescentes ao decorrer do tempo. Contudo, para $\alpha < \frac{2}{\pi} \arctan \frac{b}{a}$, E_2 se torna estável. Nesta situação, E_2 apresenta presença de células tumorais e de vírus.

Esses resultados destacam as dificuldades no tratamento de tumores agressivos com apenas a terapia viral e sugere a necessidade de terapias combinadas para que ocorra depuração total de células cancerosas. A modelagem de ordem não inteira pode descrever melhor a terapia com vírus oncolítico, pois também descreve situações em que há depuração parcial das células cancerosas, tendo inicialmente oscilações na população de células tumorais e depois convergindo a um ponto de equilíbrio (Currier et al., 2017).

6 COMPETIÇÃO ENTRE AS POPULAÇÕES DE CÉLULAS NORMAIS E CANCEROSAS INFECTADAS OU NÃO POR PARTÍCULAS VIRAIS: MODELO MATEMÁTICO

Fassoni & Yang (2017) descrevem um modelo de competição entre as células normais e cancerosas. Um fluxo constante para células normais é considerado na dinâmica vital, e não um fluxo dependente da densidade, como o crescimento logístico geralmente assumido. O motivo para esta escolha é que em um tecido normal já formado a dinâmica imperativa não é a competição intraespecífica celular por nutrientes, mas a manutenção de um estado homeostático (capacidade dos sistemas biológicos manterem-se num estado de equilíbrio dinâmico, que lhes permite assegurar a manutenção da sua integridade física e fisiológica), através do reabastecimento natural de células velhas e mortas. As células cancerosas, pelo contrário, têm um certo sinal de independência liberado pelo tecido e mantêm seu próprio programa de crescimento, como um tecido embrionário em fase de crescimento. Assim, um crescimento dependente da densidade é considerado. De várias leis de crescimento que poderiam ser usadas, podemos mencionar Gompertz, logística, von Bertalanffy e outros. A escolha da equação logística é conveniente, precisa e simples.

O modelo proposto por Fassoni & Yang (2017) é:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = \overline{r}_N - \overline{\mu}N - \overline{\beta}_1 NA \\ \frac{dA}{dt} = \overline{r}_A A \left(1 - \frac{A}{w}\right) - \overline{\beta}_3 NA - (\overline{\mu}_A + \overline{\epsilon}_A) A \end{cases}, \quad (83)$$

em que N e A correspondem, respectivamente, a quantidade de células normais e tumorais. O parâmetro $\overline{r}_N$ representa a taxa de manutenção das células normais, $\overline{\mu}$ e $\overline{\mu}_A$ são as taxas de mortalidade natural das células normais e cancerosas, respectivamente, $\overline{\epsilon}_A$ a taxa de mortalidade por apoptose, $\overline{\beta}_1$ e $\overline{\beta}_3$ representam, respectivamente, a taxa de mortalidade das células normais e cancerosas devido a competição entre elas, w é a capacidade de suporte e $\overline{r}_A$ a taxa intrínseca de crescimento das células cancerosas.

Para Wodarz (2016) uma possível simplificação do modelo (73) é admitir que a rotatividade da população de partícula de vírus é muito mais rápida do que das células infectadas. Neste caso, pode ser assumido que os vírus livres estão em um estado quase estável, e o modelo pode ser reescrito como:

$$\begin{cases} \frac{dA_1}{dt} = \overline{r}A_1 \left(1 - \frac{A_1 + A_2}{w}\right) - \overline{\delta}A_1 - \overline{\beta}A_1A_2 \\ \frac{dA_2}{dt} = \overline{\beta}A_1A_2 - \overline{a}A_2 \end{cases}, \quad (84)$$

em que A_1 e A_2 correspondem, respectivamente, a quantidade de células cancerosas não infectadas e infectadas pelos vírus tumorais. $\overline{r}$ é a taxa de divisão celular das células cancerosas, w é a capacidade de suporte total das células cancerosas ($A_1 + A_2$), isto é, o número máximo de células tumorais que pode ser sustentado (por exemplo, devido a nutrientes ou limitações), $\overline{\delta}$ é a taxa de mortalidade natural das células cancerosas, e $\overline{\beta}$ é a taxa com a qual células não infectadas se tornam infectadas. As células infectadas pelo vírus morrem com uma taxa $\overline{a}$.

Neste capítulo propomos uma terceira população ao modelo (84), incluímos a competição e respostas das células normais (sadias) levando em consi-

deração o modelo (83) proposto por Fassoni & Yang (2017).

6.1 Modelo

O novo modelo proposto levando em conta a competição das populações de células normais, cancerosas não infectadas e infectadas é:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = \overline{r}_N - \overline{\mu}N - \overline{\beta}_1 N(A_1 + A_2) \\ \frac{dA_1}{dt} = \overline{r}A_1 \left(1 - \frac{A_1 + A_2}{w}\right) - \overline{\delta}A_1 - \overline{\beta}A_1A_2 - \overline{\beta}_2 NA_1 \\ \frac{dA_2}{dt} = \overline{\beta}A_1A_2 - \overline{a}A_2 - \overline{\beta}_2 NA_2 \end{cases}, \quad (85)$$

em que N , A_1 e A_2 representam, respectivamente, as células normais, cancerosas não infectadas e infectadas. Os parâmetros $\overline{r}_N$, $\overline{r}$, $\overline{\mu}$, w , $\overline{\delta}$, $\overline{\beta}$, $\overline{\beta}_1$ e $\overline{a}$ são os mesmos descritos nos modelos (83) e (84), $\overline{\beta}_2$ é a taxa de mortalidade das populações das células cancerosas infectadas ou não devido a competição com as células normais.

Assim como fizemos anteriormente, a versão fracionária do modelo (85) é dada por:

$$\begin{cases} \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha N(t) = \overline{r}_N - \overline{\mu}N - \overline{\beta}_1 N(A_1 + A_2) \\ \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha A_1(t) = \overline{r}A_1 \left(1 - \frac{A_1 + A_2}{w}\right) - \overline{\delta}A_1 - \overline{\beta}A_1A_2 - \overline{\beta}_2 NA_1 \\ \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha A_2(t) = \overline{\beta}A_1A_2 - \overline{a}A_2 - \overline{\beta}_2 NA_2 \end{cases}.$$

Fazendo $m = \tau^{1-\alpha}\overline{m}$ para cada parâmetro, reescrevemos o modelo

como:

$$\begin{cases} D^\alpha N(t) = r_N - \mu N - \beta_1 N(A_1 + A_2) \\ D^\alpha A_1(t) = r A_1 \left(1 - \frac{A_1 + A_2}{w} \right) - \delta A_1 - \beta A_1 A_2 - \beta_2 N A_1 \\ D^\alpha A_2(t) = \beta A_1 A_2 - a A_2 - \beta_2 N A_2 \end{cases}, \quad (86)$$

em que D^α é a derivada de Caputo de ordem α , $0 < \alpha \leq 1$. O significado de cada parâmetro é similar ao do modelo de ordem inteira (85).

6.2 Análise de estabilidade

Para entender a dinâmica de (86), primeiro encontraremos os pontos de equilíbrio do sistema, isto é, os pontos que satisfazem $D^\alpha N(t) = 0$ e $D^\alpha A_1(t) = 0$, $D^\alpha A_2(t) = 0$.

Há um ponto de equilíbrio, E_1 , ausente de células cancerosas:

$$E_1 = \left(\frac{r_N}{\mu}, 0, 0 \right).$$

Para encontrar o ponto de equilíbrio ausente de células cancerosas infectadas, $A_2 = 0$, temos

$$\beta_1 \beta_2 N^2 - B N + r r_N = 0 \quad \text{e} \quad A_1 = \frac{w r - w \delta - \beta_2 N}{r}, \quad (87)$$

em que $B = \beta_1 w(r - \delta) + \mu r$ e a solução da primeira equação de (87) é:

$$N_{1,2} = \frac{B \pm \sqrt{B^2 - 4\beta_1 \beta_2 r r_N}}{2\beta_1 \beta_2}.$$

Se $B^2 < 4\beta_1 \beta_2 r r_N$, $N_{1,2}$ são complexos, , não haverá ponto de equilíbrio com ausência de células cancerosas infectadas e presença de células cancerosas não infectadas.

Se $B^2 > 4\beta_1\beta_2rr_N$ e $B > 0$, N_1 e N_2 são reais positivos. Então, ao substituir $N_{1,2}$ na segunda equação de (87), encontramos

$$A_{1,2} = \frac{\beta_1 w(r - \delta) - r\mu \mp \sqrt{B^2 - 4\beta_1\beta_2rr_N}}{2r\beta_1}. \quad (88)$$

Temos que A_{1_1} é negativo. A_{1_2} é positivo, se e somente se, $B^2 > (\beta_1 w(r - \delta) - r\mu)^2 + 4\beta_1\beta_2rr_N$. Então, temos o ponto de equilíbrio:

$$E_2 = \left(\frac{B - \sqrt{B^2 - 4\beta_1\beta_2rr_N}}{2\beta_1\beta_2}, \frac{\beta_1 w(r - \delta) - r\mu + \sqrt{B^2 - 4\beta_1\beta_2rr_N}}{2r\beta_1}, 0 \right),$$

com $B > 0$ e $B^2 > (\beta_1 w(r - \delta) - r\mu)^2 + 4\beta_1\beta_2rr_N$.

O terceiro ponto de equilíbrio, $E_3 = (N_3, A_{1_3}, A_{2_3})$, tem um total de células cancerosas igual a:

$$A_{1_3} + A_{2_3} = \frac{a}{\beta} + \frac{w(r - \delta)}{r + \beta w},$$

$$\text{com } N_3 = \frac{r_N}{\mu + \beta_1(A_{1_3} + A_{2_3})}, A_{1_3} = \frac{a + \beta_2 N_3}{\beta} \text{ e } A_{2_3} = -\frac{\beta_2}{\beta} N_3 + \frac{w(r - \delta)}{r + \beta w}.$$

A matriz jacobiana do modelo (86) avaliada no ponto de equilíbrio E_1 é

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -\mu & -\frac{\beta_1 r_N}{\mu} & -\frac{\beta_1 r_N}{\mu} \\ 0 & r - \delta - \frac{\beta_2 r_N}{\mu} & 0 \\ 0 & 0 & -a - \frac{\beta_2 r_N}{\mu} \end{pmatrix},$$

e os autovalores associados são $\lambda_1 = -\mu$, $\lambda_2 = r - \delta - \frac{\beta_2 r_N}{\mu}$ e $\lambda_3 = -a - \frac{\beta_2 r_N}{\mu}$.

Então, podemos enunciar o teorema a seguir.

Teorema 6.1. *O ponto de equilíbrio E_1 do modelo (86) é localmente estável se, e somente se, $r < \delta + \frac{\beta_2 r_N}{\mu}$.*

6.3 Simulações numéricas e análise de resultados

Para as simulações numéricas utilizamos o método de Grünwald-Letnikov para equações diferenciais fracionárias e os parâmetros do modelo fracionário são os mesmos do modelo de ordem inteira baseados em (Biesecker et al., 2010; Fassoni & Yang, 2017; Wodarz, 2016; Zurakowski & Wodarz, 2007).

Utilizando a discretização (58) obtém-se

$$N_n = w_n^{(\alpha-1)} N_0 - \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} N_{n-j} + h^\alpha \left[r_N - \mu N_{n-1} - \beta_1 N (A_{1_{n-1}} + A_{2_{n-1}}) \right],$$

$$\begin{aligned} A_{1_n} = & w_n^{(\alpha-1)} A_{1_0} - \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} A_{1_{n-j}} + \\ & h^\alpha \left[r A_{1_{n-1}} \left(1 - \frac{A_{1_{n-1}} + A_{2_{n-1}}}{w} \right) - \delta A_{1_{n-1}} - \beta A_{1_{n-1}} A_{2_{n-1}} - \beta_2 N_{n-1} A_{1_{n-1}} \right], \end{aligned}$$

$$A_{2_n} = w_n^{(\alpha-1)} A_{2_0} - \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} A_{2_{n-j}} + h^\alpha \left[\beta A_{1_{n-1}} A_{2_{n-1}} - a A_{2_{n-1}} - \beta_2 N_{n-1} A_{2_{n-1}} \right].$$

Tabela 9. Parâmetros do modelo (86).

	S1	S2	S3
r_N	10^6	10^6	10^6
μ	0,01	0,01	0,01
β_1	$0,28 \cdot 10^{-9}$	$0,28 \cdot 10^{-9}$	$0,28 \cdot 10^{-9}$
β	$5 \cdot 10^{-9}$	$5 \cdot 10^{-9}$	$5 \cdot 10^{-8}$
β_2	$0,32 \cdot 10^{-9}$	$0,32 \cdot 10^{-9}$	$0,32 \cdot 10^{-9}$
r	0,3	0,3	0,1
w	10^{12}	10^{12}	10^{12}
δ	0,01	0,01	0,01
a	0,01	0,1	0,01

Consideramos as condições iniciais dadas $N(0) = 10^{12}$ e $A_1(0) = A_2(0) = 10^9$ células (Rodrigues & Mancera, 2013; Pinho et al., 2011). Vários valores de τ foram considerados e, o comportamento do sistema

foi essencialmente o mesmo. Pudemos notar que quanto menor o τ , mais lenta é a convergência para o ponto de equilíbrio (ver Anexo). Então, apresentamos os resultados numéricos para $\tau = 1$. Também, em cada simulação, foi verificada a condição (60), para o método explícito, com $h = 0,01$.

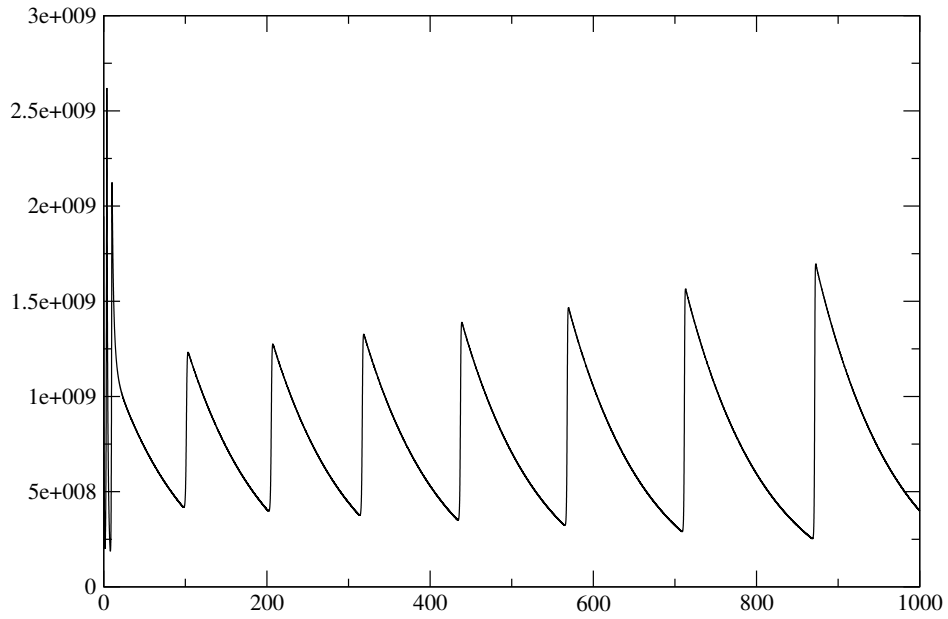


Figura 27 - Dinâmica das células cancerosas no decorrer do tempo (dias) para ordem inteira da derivada, $\alpha = 1$, com $r_N = 10^6$, $\mu = 0,01$, $\beta_1 = 0,28 \cdot 10^{-9}$, $\beta = 5 \cdot 10^{-9}$, $\beta_2 = 0,32 \cdot 10^{-9}$, $r = 0,3$, $w = 10^{12}$, $\delta = 0,01$ e $a = 0,01$

Observa-se, para os parâmetros utilizados, simulação 1 (S1), com taxa de mortalidade das células cancerosas infectadas pelo vírus $a = 0,01$ e $\alpha = 1$, que apresenta um cenário em que o tratamento não foi capaz de impedir o crescimento da população de células cancerosas e o sistema evolui para um crescimento incontável do tumor. As células cancerosas encontram melhores condições de se manter proliferando e conseqüentemente o tumor continua crescendo (ver Figura 27).

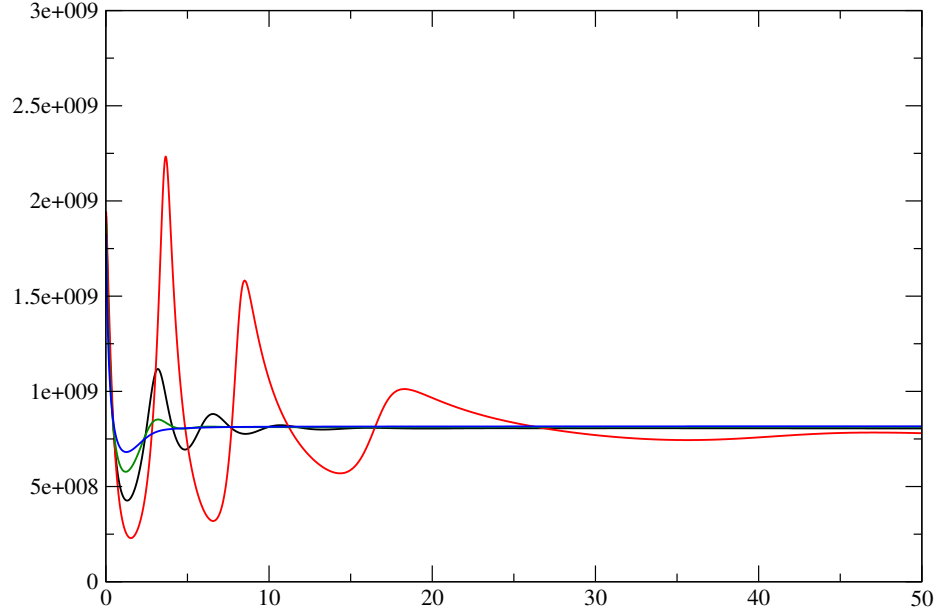


Figura 28 - Dinâmica das células cancerosas no decorrer do tempo (dias), com $\alpha = 0,99$ (vermelho); $\alpha = 0,9$ (preto); $\alpha = 0,8$ (verde) e $\alpha = 0,7$ (azul), com $r_N = 10^6$, $\mu = 0,01$, $\beta_1 = 0,28 \cdot 10^{-9}$, $\beta = 5 \cdot 10^{-9}$, $\beta_2 = 0,32 \cdot 10^{-9}$, $r = 0,3$, $w = 10^{12}$, $\delta = 0,01$ e $a = 0,01$.

Entretanto, para os parâmetros utilizados, simulação 1 (S1), com taxa de mortalidade das células tumorais infectadas pelo vírus $a = 0,01$ e $0 < \alpha < 1$ (ordem fracionária da derivada), após algum tempo (ver Figura 28), as oscilações observadas inicialmente, com o passar do tempo são amortecidas, indicando que a população de células cancerosas não está crescendo, nem diminuindo significativamente. Nesse caso, existe um equilíbrio entre proliferação e morte celular resultando na estagnação do tamanho do tumor. Observa-se também que a estabilidade do modelo está associada à derivada de ordem fracionária e, também, a entrada mais rápida em um estado de estagnação está relacionada com ordens menores da derivada fracionária.

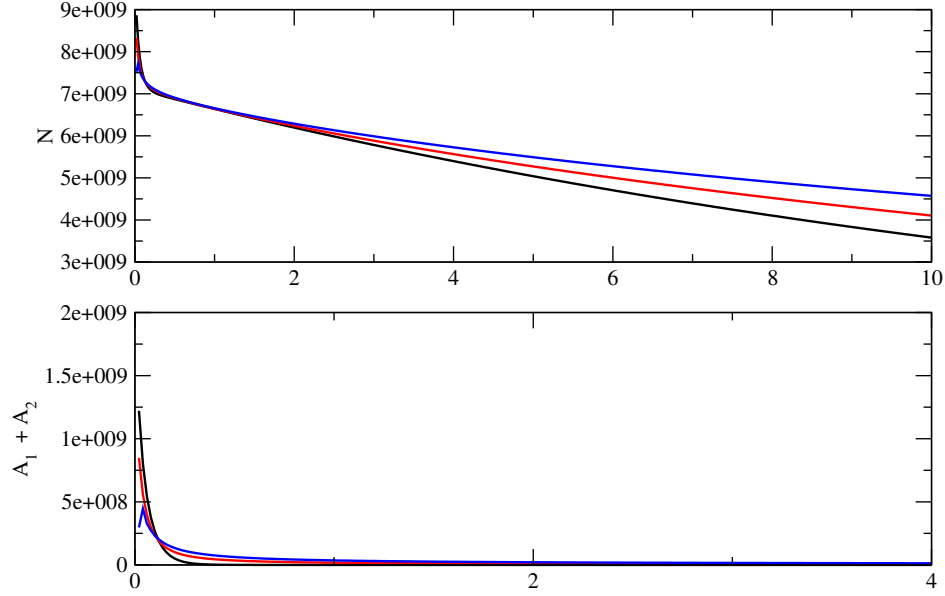


Figura 29 - Dinâmica das células normais e cancerosas ao decorrer do tempo (dias), com $\alpha = 1$ (preto); $\alpha = 0,9$ (vermelho) e $\alpha = 0,8$ (azul), com $r_N = 10^6$, $\mu = 0,01$, $\beta_1 = 0,28 \cdot 10^{-9}$, $\beta = 5 \cdot 10^{-9}$, $\beta_2 = 0,32 \cdot 10^{-9}$, $r = 0,3$, $w = 10^{12}$, $\delta = 0,01$ e $a = 0,1$.

Na segunda simulação, aumentando a taxa de mortalidade para $a = 0,1$, o ponto de equilíbrio E_1 é estável para $0 < \alpha \leq 1$ havendo depuração total das células tumorais ($A_1 + A_2 = 0$), como pode ser observado na Figura 29.

Mantendo-se a taxa de depuração a das células cancerosas infectadas pelo vírus, diminuindo a taxa r de crescimento intrínseco das células cancerosas e ao aumentar a taxa β de células cancerosas que se tornam infectadas temos os parâmetros para simulação 3, S3, em que, pela Figura 30, a simulação também apresenta uma depuração total das células cancerosas, dando indícios de grande influência da taxa β com uma melhor eficácia do tratamento. O valor da ordem da derivada α está associado ao tempo para convergir ao ponto de equilíbrio do modelo.

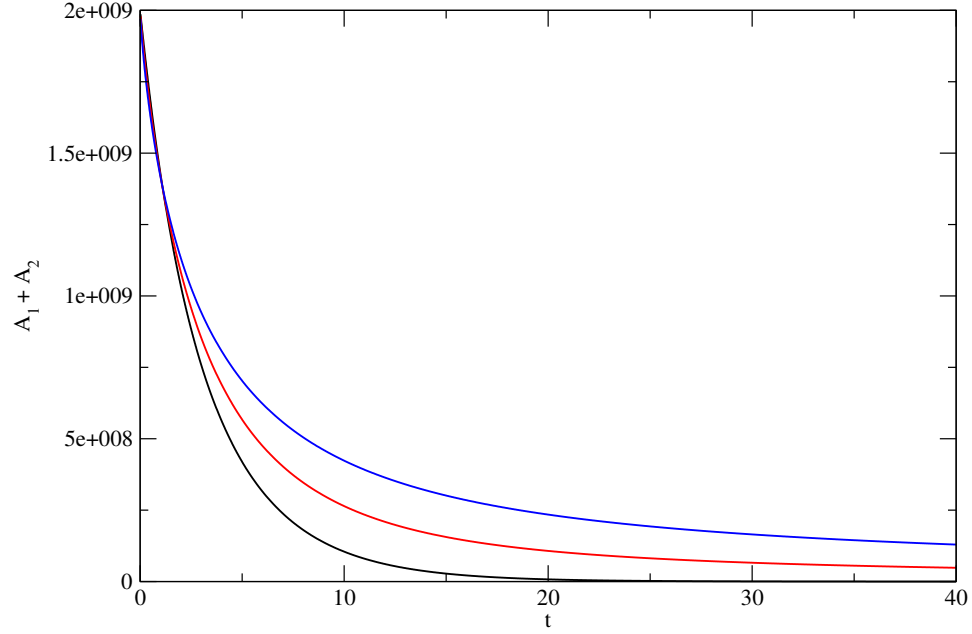


Figura 30 - Dinâmica das células cancerosas ($A_1 + A_2$) no decorrer do tempo (dias), com $\alpha = 1$ (preto); $\alpha = 0,9$ (vermelho) e $\alpha = 0,8$ (azul), com $r_N = 10^6$, $\mu = 0,01$, $\beta_1 = 0,28 \cdot 10^{-9}$, $\beta = 5 \cdot 10^{-8}$, $\beta_2 = 0,32 \cdot 10^{-9}$, $r = 0,1$, $w = 10^{12}$, $\delta = 0,01$ e $a = 0,01$.

6.4 Conclusões e considerações

O objetivo do modelo (83) é analisar as interações entre as células normais e tumorais, sem tratamento, pela competição por recursos, tais como espaço e nutrientes, enquanto o modelo (84) analisa o cenário da dinâmica das células cancerosas com tratamento com vírus oncolítico. Baseados nesses dois modelos, propusemos o modelo (86) em que tenta descrever a dinâmica de competição entre as células normais e cancerosas com tratamento com vírus oncolítico.

Fassoni & Yang (2017) discutem a resiliência das células cancerosas mesmo com o tratamento quimioterápico, dificilmente são totalmente eliminadas.

Após algumas simulações, variando alguns parâmetros, próximos daqueles encontrados na literatura, percebemos que os parâmetros a , β e r são os mais sensíveis na dinâmica do modelo.

Na simulação 1, a solução do modelo de ordem inteira apresenta um cenário com crescimento incontrolável das células cancerosas. Ao diminuir a ordem da derivada as oscilações da dinâmica também diminuem e convergem a um equilíbrio, ainda com presença de células cancerosas. Observa-se que ordens menores da derivada fracionária estão associadas a uma atuação mais eficiente da terapia.

Exemplificamos os casos em que há depuração total como na simulação 2 e 3, alterando os parâmetros a , β e r .

7 CONCLUSÕES FINAIS

O câncer é uma doença complexa que leva ao crescimento descontrolado de células anormais, destruição de tecidos normais e invasão de órgãos vitais. A modelagem matemática e computacional da dinâmica tumoral pode ser vista como uma ferramenta importante no desenvolvimento de esquemas e de melhores tratamentos (Yildiz et al., 2018). Os operadores de integração e diferenciação fracionários, que são a generalização de operadores clássicos de ordem inteira, são capazes de capturar efeitos de memória devido à sua natureza não local, ou seja, os fenômenos biológicos modelados através de derivadas de ordem arbitrária levam informações não só do estado presente, mas também do estado passado. Com isso se tornam uma ferramenta útil para desenvolver modelos adequados para descrever o mundo real, situações que não são capturadas usando equações diferenciais de ordem inteira (Iomin, 2006; Gómez-Aguilar et al., 2017; Bonyah et al., 2018; Kumar et al., 2018; Yildiz et al., 2018; Nasrolahpour, 2018; Veeresha et al., 2019). Como exemplo biológico, o sistema imune apresenta forte efeito de memória (Yildiz et al., 2018).

Ensaio clínicos mostraram que a terapia gênica pode induzir o efeito de memória (Gehl, 2003; Liu et al., 2016; Sami & Ogris, 2016; Conner, 2018), o que justifica a modelagem fracionária dos modelos apresentados, e que também, exerce atividade anticancerígena muito potente em comparação com a quimioterapia, pois é capaz de matar seletivamente as células tumorais (Qiu et al., 2016) e pode controlar o crescimento tumoral (Russell et al., 2014; Xu & Wang, 2015; Rajani et al., 2016; Ricca et al., 2018).

Levando em consideração o efeito de memória e a remissão das células cancerosas na dinâmica tumoral, citados nos parágrafos anteriores, em cada modelo

de terapia gênica estudado neste trabalho (Capítulos 4, 5 e 6), a versão fracionária descreveu melhor essa realidade, pois além de capturar esse efeito de memória, demonstrou um cenário em que o tratamento controla o crescimento tumoral. Pelo fato de, em algumas simulações, o modelo de ordem inteira apresentar um crescimento descontrolado das células com oscilações frequentes, em contrapartida, para valores convenientes de ordem da derivada, o modelo fracionário converge a um equilíbrio, que pode representar um situação de controle ou remissão tumoral, e corrobora com a análise de estabilidade. Como já discutido em alguns capítulos, constatamos que a depuração total das células cancerosas é difícil, o que leva a pensar em terapias combinadas e é condizente com a literatura. Para todos os modelos analisados no contexto fracionário, com escolha apropriada de parâmetros, as simulações exibiram a melhor atuação do tratamento no combate das células tumorais, associada a ordens menores da derivada fracionária.

Além dos modelos de terapia gênica, este trabalho traz a versão fracionária dos modelos de Malthus, Gompertz e von Bertalanffy fazendo a mudança da derivada usual para de Caputo $\left(\frac{d}{dt} \rightarrow \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} \frac{d^\alpha}{dt^\alpha}\right)$, $0 < \alpha \leq 1$, utilizando o parâmetro τ , com $[\tau] = \text{tempo}$, para corrigir a questão da dimensão e, obtém para cada modelo a solução analítica e a relação entre a ordem da derivada α e o parâmetro τ .

O parâmetro auxiliar τ , que resolve o problema da dimensão do modelo na versão fracionária, não influencia na estabilidade. Nos casos em que o modelo é linear ou linearizado conseguimos obter uma relação entre esse parâmetro e a ordem da derivada (ver Seção 2.2.1), entretanto, nos demais modelos, realizamos várias simulações para τ e, quanto menor o valor de τ mais lenta era a convergência do modelo. Nos casos em que o modelo apresenta oscilações, menores valores de τ refletia em retardo (“*delay*”) nas oscilações.

Este estudo também elucida a importância do uso de cálculo fracionário em aplicações, pois temos infinitas escolhas de ordem de derivadas, as quais podem, possivelmente, implicar em maior abrangência do modelo e interpretações mais adequadas de fenômenos biológicos.

REFERÊNCIAS

AHMED, E.; EL-SAYED, A. M. A.; EL-SAKA, H. A. S. Equilibrium points, stability and numerical solutions of fractional-order predator–prey and rabies models. **Journal of Mathematical Analysis and Applications**, v.325, n.1, p.542–553, 2007.

ALBANO, G.; GIORNO, V.; ROMÁN-ROMÁN, P.; ROMÁN-ROMÁN, S.; TORRES-RUIZ, F. Estimating and determining the effect of a therapy on tumor dynamics by means of a modified Gompertz diffusion process. **Journal of Theoretical Biology**, v.364, p.206–219, 2015.

ALMEIDA, R. Analysis of a fractional SEIR model with treatment. **Applied Mathematics Letters**, v.84, p.56–62, 2018.

ALPÍZAR, A. B. El Teorema de Sturm para la búsqueda de ceros de un polinomio. **Instituto Tecnológico de Costa Rica**, 2018.

ALTROCK, P. M.; LIU, L. L.; MICHOR, F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. **Nature Reviews Cancer**, v.15, n.12, 2015.

ANNAN, A. C.; FISHER, P. B.; DENT, P.; SIEGAL, G. P.; CURIEL, D. T. Gene Therapy in the Treatment of Human Cancer. In: COLEMAN, W. B.; TSONGALIS, G. J. (Ed.). **The molecular basis of human cancer**. New York: Springer New York, 2017. p.811–841.

ARAFA, A.; HANAFY, I.; GOUDA, M. 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.

ARCIERO, J. C.; JACKSON, T. L.; KIRSCHNER, D. E. A mathematical model of tumor-immune evasion and siRNA treatment. **Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B**, v.4, n.1, p.39–58, 2004.

AREA, I.; BATARFI, H.; LOSADA, J.; NIETO, J. J.; SHAMMAKH, W.; TORRES, A. On a fractional order Ebola epidemic model. **Advances in Difference Equations**, v.2015, n.1, p.278, 2015.

ARSHAD, S.; BALEANU, D.; HUANG, J.; TANG, Y.; AL QURASHI, M. M. Dynamical analysis of fractional order model of immunogenic tumors. **Complex Systems in Mechanical Engineering**, v.8, n.7, p.1–13, 2016.

ARTUNG, N.; MOLLARD, S.; BARBOLOSI, D.; BENABDALLAH, A.; CHAPUISAT, G.; HENRY, G.; GIACOMETTI, S.; ILIADIS, A.; CICCOLINI, J.; FAIVRE, C.; HUBERT, F. Mathematical modeling of tumor growth and metastatic spreading: validation in tumor-bearing mice. **Cancer Research**, v.74, n.22, p.6397–6407, 2014.

AY, M. A new generalization of beta function with three parameters Mittag-Leffler function. **arXiv preprint arXiv:1803.03122**, 2018.

BAGHERI, N.; SHIINA, M.; LAUFFENBURGER, D. A.; KORN, W. M. A dynamical systems model for combinatorial cancer therapy enhances oncolytic adenovirus efficacy by MEK-inhibition. **PLoS Computational Biology**, v.7, n.2, p.e1001085, 2011.

BAJZER, Ž.; CARR, T.; JOSIĆ, K.; RUSSEL, S. J.; DINGLI, D. Modeling of cancer virotherapy with recombinant measles viruses. **Journal of Theoretical Biology**, v.252, n.1, p.109–122, 2008.

BASSANEZI, R. C. **Uma Introdução à Biomatemática**. São Paulo: Coleção BC&T-UFABC Textos Didáticos, 2011. 76p.

BASSANEZI, R. C.; LEITE, M. F.; RETTORI, O. Um estudo evolutivo de tumores sólidos. **Biomatemática IV**, v.4, p.1–7, 1994.

BENZEKRY, S.; LAMONT, C.; BEHESHTI, A.; TRACZ, A.; EBOS, J. M. L.; HLATSKY, L.; HAHNFELDT, P. Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth. **PLoS Computational Biology**, v.10, n.8, p.1–19, 2014.

BHAT, A. A. Certain expansion formulae involving a basic analogue of Mittag-Leffler function. **Applied Mathematical Sciences**, v.4, 2017.

BIESECKER, M.; KIMN, J. H.; LU, H.; DINGLI, D.; BAJZER, Ž. Optimization of virotherapy for cancer. **Bulletin of Mathematical Biology**, v.72, n.2, p.469–489, 2010.

BOLTON, L.; CLOOT, A. H. J. J.; SCHOOMBIE, S. W.; SLABBERT, J. P. A proposed fractional-order Gompertz model and its application to tumour growth data. **Mathematical Medicine and Biology: a Journal of the IMA**, v.32, n.2, p.187–207, 2014.

BONYAH, E.; GÓMEZ-AGUILAR, J. F.; ADU, A. Stability analysis and optimal control of a fractional human African trypanosomiasis model. **Chaos, Solitons & Fractals**, v.117, p.150–160, 2018.

BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. **Equações diferenciais elementares e problemas de valores de contorno**. Rio de Janeiro: LTC, 2010. 607p.

BRADBURY, J. Oncolytic viral anti-cancer therapy: a magic bullet? **The Lancet**, v.357, n.9256, p.614, 2001.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v.68, n.6, p.394–424, 2018.

CAMARGO, R. F. Cálculo Fracionário e Aplicações. Campinas, 2009. 135p. Thesis(Ph.D.) - Unicamp.

CAMARGO, R. F.; OLIVEIRA, E. C. **Cálculo Fracionário**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2015. 183p.

CARDOSO, L. C.; SANTOS, F. L. P.; CAMARGO, R. F. Analysis of fractional-order models for hepatitis B. **Computational and Applied Mathematics**, v.37, n.4, p.4570–4586, 2018.

CERUTTI, R. A.; LUQUEL, L. L.; DORREGO, G. A. On the $p - k$ -Mittag-Leffler function. **Applied Mathematical Sciences**, v.11, n.51, p.2541–2560, 2017.

CHAMBERS, M. S.; SIDHU, L. A.; O'NEIL, B.; SIBANDA, N. Flexible von Bertalanffy growth models incorporating Bayesian splines. **Ecological Modelling**, v.355, p.1–11, 2017.

CHAMGOUÉ, A. C.; NGUEUTEU, G. S. M.; YAMAPI, R.; WOAFO, P. Memory effect in a self-sustained birhythmic biological system. **Chaos, Solitons & Fractals**, v.109, p.160–169, 2018.

CHICAYBAM, L.; BONAMINO, M. H. Moving receptor redirected adoptive cell therapy toward fine tuning of antitumor responses. **International reviews of immunology**, v.33, n.5, p.402–416, 2014.

CHICAYBAM, L.; SODRÉ, A. L.; BONAMINO, M. Chimeric antigen receptors in cancer immuno-gene therapy: current status and future directions. **International Reviews of Immunology**, v.30, n.5–6, p.294–311, 2011.

COHEN, J. E. Mathematics Is Biology's next microscope, only better; Biology Is Mathematics' next Physics, only better. **PLOS Biology**, v.2, n.12, 2004.

CONNER, J. Use of oncolytic herpes simplex virus, alone or in combination with immune check-point inhibitor, in the treatment of cancer. **US Patent App. 15/875,757**, 2018.

COSTA, B. A.; LEMOS, J. M. Drug administration design for cancer Gompertz model based on the Lyapunov method. In: 20, 2017. **CONTROLO 2016**; resumos. Cham: Springer International Publishing, 2017. 131–141.

COSTA, F. S.; PEREIRA, M. R. A. Travelling waves in space-fractional nonlinear diffusion with linear convection. **Journal of Applied Mathematics and Physics**, v.5, p.462–468, 2017.

COSTANZI-STRAUSS, E.; STRAUSS, B. E. Perspectivas da terapia gênica. **Revista de Medicina**, v.94, n.4, p.211–222, 2015.

COUTINHO, A. C. A Regra dos Sinais de Descartes. Recife, 2016. 33p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco.

CROSS, D.; BURMESTER, J. K. Gene therapy for cancer treatment: past, present and future. **Clinical Medicine & Research**, v.4, n.3, p.218–227, 2006.

CURRIER, M. A.; SPRAGUE, L.; ANDB NARTKER, T. A. R.; CHEN, C. Y.; WANG, P. Y.; HUTZEN, B. J.; FRANCZEK, M. R.; PATEL, A. V.; CHANEY, K. E.; STREBY, K. A.; ECSEDY, J. A.; CONNER, J.; RATNER, N.; CRIPE, T. P. Aurora A kinase inhibition enhances oncolytic herpes virotherapy through cytotoxic synergy and innate cellular immune modulation. **Oncotarget**, v.8, n.11, p.17412–17427, 2017.

DAVID, S. A.; MACHADO, J. A. T.; QUINTINO, D. D.; BALTHAZAR, J. M. Partial chaos suppression in a fractional order macroeconomic model. **Mathematics and Computers in Simulation**, v.122, p.55–68, 2016.

DIETHELM, K. **The analysis of fractional differential equations: An application-oriented exposition using differential operators of Caputo type**. Nova York: Springer, 2010. 247p.

DINGLI, D.; CASCINO, M. D.; JOSIĆ, K.; RUSSEL, S. J.; BAJZER, Ž. Mathematical modeling of cancer radiovirotherapy. **Mathematical Biosciences**, v.199, n.1, p.55–78, 2006.

DOKUYUCUI, M. A.; CELIK, E.; BULUT, H.; BASKONUS, H. M. Cancer treatment model with the Caputo-Fabrizio fractional derivative. **The European Physical Journal Plus**, v.133, n.3, p.92, 2018.

DOTTO, O. J. A regra dos sinais de Descartes. **Cadernos de matemática e estatística. Série C, Colóquio de Matemática SBM/UFRGS**, v.14, p.1–7, 1989.

EDELSTEIN-KESHET, L. **Mathematical models in biology**. Siam, 1988.

EL-SAYED, A. M. A. Fractional differential-difference equations. **Applied Mathematics Letters**, v.10, p.101–106, 1996.

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

EL-SHAHED, M.; SALEM, A. An extension of Wright function and its properties. **Journal of Mathematics**, v.2015, 2015.

ELISERMANN, M. The fundamental theorem of algebra made effective: An elementary real-algebraic proof via Sturm chains. **The American Mathematical Monthly**, v.119, n.9, p.715–752, 2012.

ELSADANY, A. A.; MATOUK, A. E. Dynamical behaviors of fractional-order Lotka–Volterra predator–prey model and its discretization. **Journal of Applied Mathematics and Computing**, v.49, n.1–2, p.269–283, 2015.

EZZ-ELDIEN, S. S. On solving fractional logistic population models with applications. **Computational and Applied Mathematics**, v.37, n.5, p.6392–6409, 2018.

FASSONI, A. C.; YANG, Y. M. An ecological resilience perspective on cancer: insights from a toy model. **Ecological Complexity**, v.30, p.34–46, 2017.

FRANKEL, T.; LANFRANCA, M. P.; ZOU, W. The Role of Tumor Microenvironment in Cancer Immunotherapy. In: **Tumor Immune Microenvironment in Cancer Progression and Cancer Therapy**. New York: Springer, 2017. p.51–64.

FUKUHARA, H.; INO, Y.; TODO, T. Oncolytic virus therapy: a new era of cancer treatment at dawn. **Cancer Science**, v.107, n.10, p.1373–1379, 2016.

GATENBY, R. A.; VINCENT, T. L. Application of quantitative models from population biology and evolutionary game theory to tumor therapeutic strategies. **Molecular Cancer Therapeutics**, v.2, n.9, p.919–927, 2003.

GEHL, J. Electroporation: theory and methods, perspectives for drug delivery, gene therapy and research. **Acta Physiologica Scandinavica**, v.177, n.4, p.437–447, 2003.

GERLEE, P. The model muddle: in search of tumor growth laws. **Cancer Research**, v.73, n.8, p.2407–2411, 2013.

GHOSH, S.; BANERJEE, S. Mathematical modeling of cancer–immune system, considering the role of antibodies. **Theory in Biosciences**, v.137, n.1, p.67–78, 2018.

GINN, S. L.; AMAYA, A. K.; ALEXANDE, I. E.; EDELSTEIN, M.; ABEDI, M. R. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. **The Journal of Gene Medicine**, v.20, n.5, p.e3015, 2018.

GÓMES-AGUILAR, J. F.; YÉPES-MARTÍNEZ, H.; CALDERÓN- RAMÓN, C.; CRUZ-ORDUÑA, I.; ESCOBAR-JIMÉNEZ, R. F.; OLIVARES-PEREGRINO, V. H. Modeling of a mass-spring-damper system by fractional derivatives with and without a Singular Kernel. **Entropy**, v.17, n.9, p.1099–4300, 2015.

GÓMEZ, F.; ROSALES, J.; GUÍA, M. RLC electrical circuit of non-integer order. **Open Physics**, v.11, n.10, p.1361–1365, 2013.

GÓMEZ-AGUILAR, J. F.; LÓPEZ-LÓPEZ, M. G.; ALVARADO-MARTÍNEZ, V. M.; BALEANU, D.; KHAN, H. Chaos in a cancer model via fractional derivatives with exponential decay and Mittag-Leffler law. **Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science**, v.19, n.12, p.681, 2017.

GÓMEZ-AGUILAR, J. F.; RAZO-HERNÁNDEZ, R.; GRANADOS-LIEBERMAN, D. A physical interpretation of fractional calculus in observables terms: analysis of the fractional time constant and the transitory response. **Revista Mexicana de Física**, v.60, n.1, p.32–38, 2014.

GÓNGORA-GÓMEZ, A. M.; ARAGÓN-NORIEGA, E. A.; DOMÍNGUEZ-OROZCO, A. L.; VILLANUEVA-FONSECA, B. P. Modeling the individual growth of the Pacific oyster *Crassostrea gigas* cultivated in the Gulf of California using the von Bertalanffy. **Revista de Biología Marina y Oceanografía**, v.52, p.181–185, 2017.

GORENFLO, R.; KILBAS, A. A.; MAINARDI, F.; ROGOSIN, S. V. The Classical Mittag-Leffler Function. In: **Mittag-Leffler Functions, Related Topics and Applications**. New York: Springer, 2014. p.17–54.

HAUBOLD, H. J.; MATHAI, A. M.; SAXENA, R. K. Mittag-Leffler functions and their applications. **Journal of Applied Mathematics**, v.2011, 2011.

HEYMANS, N.; PODLUBNY, I. Physical interpretation of initial conditions for fractional differential equations with Riemann-Liouville fractional derivatives. **Rheologica Acta**, v.45, n.5, p.765–771, 2006.

INCA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2017. 128p.

IOMIN, A. Toy model of fractional transport of cancer cells due to self-entrapping. **Physical Review E**, v.73, n.6, p.061918, 2006.

IONESCU, C.; KELLY, J. F. Fractional calculus for respiratory mechanics: Power law impedance, viscoelasticity, and tissue heterogeneity. **Chaos, Solitons & Fractals**, v.102, p.433–440, 2017.

IONESCU, C.; LOPES, A.; COPOT, D.; MACHADO, J. A. T.; BATES, J. H. T. The role of fractional calculus in modeling biological phenomena: A review. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulations**, v.51, p.141–159, 2017.

JEBAR, A. H.; ERRINGTON-MAIS, F.; VILE, R. G.; PETER, J.; MELCHER, A. A.; GRIFFIN, S. Progress in clinical oncolytic virus-based therapy for hepatocellular carcinoma. **Journal of General Virology**, v.96, n.7, p.1533–1550, 2015.

JENNER, A. L.; COSTER, A. C. F.; KIM, P. S.; FRASCOLI, F. Treating cancerous cells with viruses: insights from a minimal model for oncolytic virotherapy. **Letters in Biomathematics**, v.5, n.sup1, p.S117–S136, 2018.

JIANG, Y.; XIA, B.; ZHAO, X.; NGUYEN, T.; MI, C.; DE CALLAFON, R. A. Identification of fractional differential models for lithium-ion polymer battery dynamics. **IFAC-PapersOnLine**, v.50, n.1, p.405–410, 2017.

JUMARIE, G. On the derivative chain-rules in fractional calculus via fractional difference and their application to systems modelling. **Open Physics**, v.11, n.6, p.617–633, 2013.

KAID, C.; GOULART, E.; CAIRES-JÚNIOR, L. C.; ARAUJO, B. H. S.; SOARES-SCHANOSKI, A.; BUENO, H. M. S.; SILVA, K. A. T.; ASTRAY, R. M.; ASSONI, A. F.; RIBEIRO JÚNIOR, A. F.; VENTINI, D. C.; PUGLIA, A. L. P.; GOMES, R. P.; ZATZ, M.; OKAMOTO, O. K. Zika virus selectively kills aggressive human

embryonal CNS tumor cells in vitro and in vivo. **Cancer Research**, v.78, n.12, p.3363–3374, 2018.

KANDEL, E. R. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. **Science**, v.294, n.5544, p.1030–1038, 2001.

KIM, H.; LIM, R.; SEO, Y. I.; SHEEN, D. A modified von Bertalanffy growth model dependent on temperature and body size. **Mathematical Biosciences**, v.294, p.57–61, 2017.

KIM, Y.; YOO, J. Y.; LEE, T. J.; LIU, J.; YU, J.; CALIGIURI, M. A.; KAUR, B.; FRIEDMAN, A. Complex role of NK cells in regulation of oncolytic virus–bortezomib therapy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 2018.

KIRSCHNER, D.; PANETTA, J. C. Modeling immunotherapy of the tumor – immune interaction. **Journal of Mathematical Biology**, v.37, n.3, p.235–252, 1998.

KIRYAKOVA, V. The multi-index Mittag-Leffler functions as an important class of special functions of fractional calculus. **Computers & Mathematics with Applications**, v.59, n.5, p.1885–1895, 2010.

KOMAROVA, N. L.; WODARZ, D. ODE models for oncolytic virus dynamics. **Journal of Theoretical Biology**, v.263, n.4, p.530–543, 2010.

KOSMIDIS, K.; MACHERAS, P. On the dilemma of fractal or fractional kinetics in drug release studies: A comparison between Weibull and Mittag-Leffler functions. **International Journal of Pharmaceutics**, v.543, n.1–2, p.269–273, 2018.

KUMAR, D.; SINGH, J.; BALEANU, D.; RATHORE, S. Analysis of a fractional model of the Ambartsumian equation. **The European Physical Journal Plus**, v.133, n.7, p.259, 2018.

KUMAR, S.; KUMAR, A.; ODIBAT, Z. M. A nonlinear fractional model to describe the population dynamics of two interacting species. **Mathematical Methods in the Applied Sciences**, v.40, n.11, p.4134–4148, 2017.

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**, v.36, n.3, p.1173–1183, 2017.

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.

LI, C.; QIAN, D.; CHEN, Y. On Riemann-Liouville and Caputo derivatives. **Discrete Dynamics in Nature and Society**, v.2011, 2011.

LINDEN, R. Terapia Gênica: o que é, o que não é e o que será. **Estudos Avançados**, v.24, p.31–69, 2010.

LIU, G. Y.; LIU, Y.; LU, Y.; QIN, Y. R.; DI, G. H.; LEI, Y. H.; LIU, H. X.; LI, Y. Q.; WU, C.; HU, X. W.; ET AL. Short-term memory of danger signals or environmental stimuli in mesenchymal stem cells: implications for therapeutic potential. **Cellular & Molecular Immunology**, v.13, n.3, p.369, 2016.

LLANOS-PÉREZ, J. A.; BETANCOURT-MAR; MIGUEL, M. P.; IZQUIERDO-KULICH, E.; ROYUELA-GARCÍA, M.; TEJERA, E.; NIETO-VILLAR, J. M. Phase transitions in tumor growth: II prostate cancer cell lines. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v.426, p.88–92, 2015.

LOUZOUN, Y.; XUE, C.; LESINSKI, G. B.; FRIEDMAN, A. A mathematical model for pancreatic cancer growth and treatments. **Journal of Theoretical Biology**, v.351, p.74–82, 2014.

LOVERRO, A. Fractional calculus: history, definitions and applications for the engineer. **Rapport technique, Univeristy of Notre Dame: Department of Aerospace and Mechanical Engineering**, p.1–28, 2004.

MACDONALD, C. L.; BHATTACHARYA, N.; SPROUSE, B. P.; SILVA, G. A. Efficient computation of the Grünwald–Letnikov fractional diffusion derivative using

adaptive time step memory. **Journal of Computational Physics**, v.297, p.221–236, 2015.

MACHADO, J. A. T.; GALHANO, A. M. S.; TRUJILLO, J. J. On development of fractional calculus during the last fifty years. **Scientometrics**, v.98, n.1, p.577–582, 2014.

MACHADO, J. A. T.; KIRYAKOVA, V.; MAINARDI, F. Recent history of fractional calculus. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.16, n.3, p.1140–1153, 2011.

MAINARDI, F. **Fractional calculus and waves in linear viscoelasticity: an introduction to mathematical models**. London: World Scientific, 2010. 347p.

MAMAT, M.; KARTONO, A. Mathematical model of cancer treatments using immunotherapy, chemotherapy and biochemotherapy. **Applied Mathematical Sciences**, v.7, n.5, p.247–261, 2013.

MARGARIT, D. H.; ROMANELLI, L. A simple model for control of tumor cells. **Journal of Biological Systems**, v.23, n.supp01, p.S33–S41, 2015.

MARTYNYUK, V.; ORTIGUEIRA, M. Fractional model of an electrochemical capacitor. **Signal Processing**, v.107, p.355–360, 2015.

MATIGNON, D. Stability results for fractional differential equations with applications to control processing. **Computational Engineering in System Application**, v.2, p.963–968, 1996.

MCNAMEE, J. A bibliography on roots of polynomials. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, v.47, n.3, p.391–394, 1993.

MOMANI, S.; ODIBAT, Z. Numerical comparison of methods for solving linear differential equations of fractional order. **Chaos, Solitons & Fractals**, v.31, n.5, p.1248–1255, 2007.

MURPHY, H.; JAAFARI, H.; DOBROVOLNY, H. M. Differences in predictions of ODE models of tumor growth: a cautionary example. **BMC Cancer**, v.16, n.1, 2016.

NADAL, E.; AGUADO, J. V.; ABISSET-CHAVANNE, E.; CHINESTA, F.; KEUNINGS, R.; CUETO, E. A physically-based fractional diffusion model for semi-dilute suspensions of rods in a Newtonian fluid. **Applied Mathematical Modelling**, v.51, p.58–67, 2017.

NASROLAHPOUR, H. Fractional Dynamics of Cancer Cells and the Future of Research in Biomedicine. **Cancer Research Journal**, v.6, n.1, p.16, 2018.

NCNAMEE, J. M.; PAN, V. **Numerical methods for roots of polynomials**. Newnes, 2013. 212p.

NORTON, L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. **Cancer Research**, v.48, n.24 Part 1, p.7067–7071, 1988.

NOVOZHILOV, A. S.; BEREZOVSKAYA, F. S.; KOONIN, E. V.; KAREV, G. P. Mathematical modeling of tumor therapy with oncolytic viruses: regimes with complete tumor elimination within the framework of deterministic models. **Biology Direct**, v.1, n.1, 2006a.

NOVOZHILOV, A. S.; BEREZOVSKAYA, F. S.; KOONIN, E. V.; KAREV, G. P. Mathematical modeling of tumor therapy with oncolytic viruses: regimes with complete tumor elimination within the framework of deterministic models. **Biology Direct**, v.1, n.1, p.6, 2006b.

OLIVEIRA, C. M. B.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; GEROLA, L. R.; AO, R. S. Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.61, n.2, p.260–265, 2011.

ONGUN, M. Y.; ARSLAN, D.; GARRAPA, R. Nonstandard finite difference schemes for a fractional-order Brusselator system. **Advances in Difference Equations**, v.102, n.1, p.1–13, 2013.

ORKIN, S. H.; REILLY, P. Paying for future success in gene therapy. **Science**, v.352, n.6289, p.1059–1061, 2016.

ORTIGUEIRA, M. D. **Fractional calculus for scientists and engineers**. Nova York: Springer Science & Business Media, 2011. 152p.

PANG, L.; SHEN, L.; ZHAO, Z. Mathematical modelling and analysis of the tumor treatment regimens with pulsed immunotherapy and chemotherapy. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v.2016, 2016.

PEREIRA, M. B.; BARROS, L. R. C.; BRACCO, P. A.; VIGO, A.; BORONI, M.; BONAMINO, M. H.; LENZ, G. Transcriptional characterization of immunological infiltrates and their relation with glioblastoma patients overall survival. **OncImmunology**, v.7, n.6, p.e1431083, 2018.

PIMENTEL, V. O.; REKERS, N. H.; YAROMINA, A.; LIEUWES, N. G.; BIE-MANS, R.; ZEGERS, C. M. L.; GERMERAAD, W. T. V.; VAN LIMBERGEN, E. J.; NERI, D.; DUBOIS, L. J.; LAMBIN, P. OC-0051: Radiotherapy causes long-lasting antitumor immunological memory when combined with immunotherapy. **Radiotherapy and Oncology**, v.127, p.S22, 2018.

PINHO, S. T. R.; RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A. A mathematical model of chemotherapy response to tumour growth. **Canadian Applied Mathematics Quarterly**, v.19, n.4, p.369–382, 2011.

PINTO, C. M. A.; CARVALHO, A. R. M. Effect of drug-resistance in a fractional complex-order model for HIV infection. **IFAC-PapersOnLine**, v.48, n.1, p.188–189, 2015.

PODLUBNY, I. **Fractional Differential Equations. An introduction to fractional derivatives, fractional differential equations, to methods of their solution and some of their applications.** San Diego: Academic Press, 1999. 340p.

PODLUBNY, I. Geometric and physical interpretation of fractional integration and fractional differentiation. **Fractional Calculus and Applied Analysis**, v.5, n.4, p.367–386, 2002.

POLI, G.; YANG, H. M. Modelo matemático aplicado para imunologia de HIV. **Trends in Applied and Computational Mathematics**, v.7, n.2, p.327–335, 2006.

QIU, N.; LIU, X.; ZHONG, Y.; ZHOU, Z.; PIAO, Y.; MIAO, L.; ZHANG, Q.; TANG, J.; HUANG, L.; SHEN, Y. Esterase-activated charge-reversal polymer for fibroblast-exempt cancer gene therapy. **Advanced Materials**, v.28, n.48, p.10613–10622, 2016.

RAHMAN, G.; BALEANU, D.; AL-QURASHI, M.; PUROHIT, S. D.; MUBEEN, S.; ARSHAD, M. Extended Mittag-Leffler function via fractional calculus. **Journal of Nonlinear Sciences and Applications**, 2017.

RAJANI, K.; PARRISH, C.; KOTTKE, T.; THOMPSON, J.; ZAIDI, S.; ILETT, L.; SHIM, K. G.; DIAZ, R. M.; PANDHA, H.; HARRINGTON, K.; ET AL. Combination therapy with reovirus and anti-PD-1 blockade controls tumor growth through innate and adaptive immune responses. **Molecular Therapy**, v.24, n.1, p.166–174, 2016.

REKANOS, I. T.; YIOULTSIS, T. V. Approximation of Grünwald–Letnikov fractional derivative for FDTD modeling of Cole–Cole media. **IEEE Transactions on Magnetism**, v.50, n.2, p.181–184, 2014.

RIBEIRO, A. C. O. Dormência do câncer: modelos matemáticos e simulações numéricas. Botucatu, 2017a. 74p. Dissertação (Mestrado) - Unesp.

RIBEIRO, F. L. An attempt to unify some population growth models from first principles. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v.39, n.1, p.21–55, 2017b.

RICCA, J. M.; OSELEDCHYK, A.; WALTHER, T.; LIU, C.; MANGARIN, L.; MERGHOUB, T.; WOLCHOK, J. D.; ZAMARIN, D. Pre-existing immunity to oncolytic virus potentiates its immunotherapeutic efficacy. **Molecular Therapy**, v.26, n.4, p.1008–1019, 2018.

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 & Engineering**, v.10, n.1, p.221–234, 2013.

ROGOSIN, S. The role of the Mittag-Leffler function in fractional modeling. **Mathematics**, v.3, n.2, p.368–381, 2015.

ROSENBERG, S. A. Immunotherapy and gene therapy of cancer. **Cancer Research**, v.51, n.18 Supplement, p.5074s–5079s, 1991.

ROSENBERG, S. A.; LOTZE, M. T. Cancer immunotherapy using interleukin-2 and interleukin-2-activated lymphocytes. **Annual Review of Immunology**, v.4, n.1, p.681–709, 1986.

RUSSELL, S. J.; FEDERSPIEL, M. J.; PENG, K. W.; TONG, C.; DINGLI, D.; MORRICE, W. G.; LOWE, V.; O'CONNOR, M. K.; KYLE, R. A.; LEUNG, N.; ET AL. Remission of disseminated cancer after systemic oncolytic virotherapy. **Mayo Clinic Proceedings**, v.89, n.7, p.926–933, 2014.

SAMI, H.; OGRIS, M. Biopharmaceuticals and gene vectors opening new avenues in cancer immune therapy. **Therapeutic Delivery - Future Science**, v.7, n.7, p.419–422, 2016.

SANTOS, E. G. A regra de sinais de Descartes. **Revista do Professor de Matemática**, v.83, p.45–49, 2014.

SARAPATA, E. A.; DE PILLIS, L. G. A comparison and catalog of intrinsic tumor growth models. **Bulletin of Mathematical Biology**, v.76, n.8, p.2010–2024, 2014.

SCHERER, R.; KALLA, S. L.; TANG, Y.; HUANG, J. The Grünwald-Letnikov method for fractional differential equations. **Computers and Mathematics with Applications**, v.62, n.3, p.902–917, 2011.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v.68, n.1, p.7–30, 2018.

SILVA, F. S.; MOREIRA, D. V.; MORET, M. A. Regra da cadeia para derivada fracionária de Caputo com baixo nível fracionário. In: , 2018. **ERMAC 2018 - Caderno de trabalhos completos e resumos**; resumos. Unesp Bauru: Faculdade de Ciências, 2018. 255–260.

SIMMONS, A.; BURRAGE, P. M.; NICOLAU JR, D. V.; LAKHANI, S. R.; BURRAGE, K. Environmental factors in breast cancer invasion: a mathematical modelling review. **Pathology**, v.49, n.2, p.172–180, 2017.

SINGH, J.; KUMAR, D.; NIETO, J. J. Analysis of an El Nino-Southern Oscillation model with a new fractional derivative. **Chaos, Solitons & Fractals**, v.99, p.100–115, 2017.

SIQUEIRA, G. T. Regra de Sinais de Descartes para polinômios ortogonais. Presidente Prudente, 2015. 67p. Dissertação (Mestrado) - Unesp.

SMAAL, A. C.; PRINS, T. C.; DANKERS, N.; BALL, B. Minimum requirements for modelling bivalve carrying capacity. **Aquatic Ecology**, v.31, n.4, p.423–428, 1997.

SOPASAKIS, P.; SARIMVEIS, H.; MACHERAS, P.; DOKOUMETZIDIS, A. Fractional calculus in pharmacokinetics. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v.45, n.1, p.107–125, 2018.

STROGATZ, S. H. **Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering**. CRC Press, 2018. 532p.

SUN, Y.; INDRARATNA, B.; MARCHANT, J. P. C.; NIMBALKAR, S. Application of fractional calculus in modelling ballast deformation under cyclic loading. **Computers and Geotechnics**, v.82, p.16–30, 2017.

TALKAHTANI, B. S.; KOCA, I.; ATANGANA, A. Analysis of a new model of H1N1 spread: Model obtained via Mittag-Leffler function. **Advances in Mechanical Engineering**, v.9, n.8, 2017.

TARASOV, V. E. On chain rule for fractional derivatives. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.30, n.1–3, p.1–4, 2016.

TARASOV, V. E.; ZASLAVSKY, G. M. Dynamics with low-level fractionality. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v.368, n.2, p.399–415, 2006.

TAVASSOLI, M. H.; TAVASSOLI, A.; RAHIMI, M. R. O. The geometric and physical interpretation of fractional order derivatives of polynomial functions. **Differential Geometry-Dynamical Systems**, v.15, p.93–104, 2013.

TAVONI, R.; MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. Modelos Clássicos e Fracionários de Gompertz e Bertalanffy. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**, v.5, n.1, 2017.

TAVONI, R.; MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. Análise de estabilidade dos modelos fracionários de Gompertz e von Bertalanffy com derivada de Caputo. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**, v.6, n.1, 2018a.

TAVONI, R.; MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. Estudo de um modelo fracionário de terapia gênica para o tratamento de câncer. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**, v.7, n.1, 2018b.

TEJADO, I.; VALÉRIO, D.; PÉREZ, E.; VALÉRIO, N. Fractional calculus in economic growth modelling: the Spanish and Portuguese cases. **International Journal of Dynamics and Control**, v.5, n.1, p.208–222, 2017.

TEODORO, G. S. Cálculo fracionário e as funções de Mittag-Leffler. Campinas, 2014. 89p. Dissertação (Mestrado) - Unicamp.

TIJSKENS, L. M. M.; SCHOUTEN, R. E.; UNUK, T.; SUMAK, D. The von Bertalanffy growth model for horticulture: predicting tomato size at harvest. In: **HORTICULTURAL**, Wageningen, 2017. **V International Symposium on Applications of Modelling as an Innovative Technology in the Horticultural Supply Chain-Model-IT 1154**; resumos. Wageningen: International Society for Horticultural Science, 2017. 274.

TITZE, M. I.; FRANK, J.; EHRHARDT, M.; SMOLA, S.; GRAF, N.; LEHR, T. A generic viral dynamic model to systematically characterize the interaction between oncolytic virus kinetics and tumor growth. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.97, p.38–46, 2017.

TSOULARIS, A.; WALLACE, J. Analysis of logistic growth models. **Mathematical Biosciences**, v.179, p.21–55, 2002.

TSYGVINTSEV, A.; MARINO, S. A Mathematical Model of Gene Therapy for the Treatment of Cancer. In: LEDZEWICZ, U.; SCHÄTTLER, H. (Ed.). **Mathematical Methods and Models in Biomedicine**. New York: Springer New York, 2013. p.367–385.

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

VARALTA, N.; GOMES, A. V.; CAMARGO, R. F. A prelude to the fractional calculus applied to tumor dynamic. **TEMA**, v.15, n.2, p.211–221, 2014.

VARGAS, J. E.; CHICAYBAM, L.; STEIN, R. T.; TANURI, A.; DELGADO-CANEDO, A.; BONAMINO, M. H. Retroviral vectors and transposons for stable gene therapy: advances, current challenges and perspectives. **Journal of Translational Medicine**, v.14, n.1, p.288, 2016.

VEERESHA, P.; PRAKASHA, D. G.; BASKONUS, H. M. New numerical surfaces to the mathematical model of cancer chemotherapy effect in Caputo fractional derivatives. **Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science**, v.29, n.1, p.013119, 2019.

VILANOVA, G.; COLOMINAS, I.; GOMEZ, H. A mathematical model of tumor angiogenesis: growth, regression and regrowth. **Journal of the Royal Society Interface**, v.14, n.126, 2017.

VON BERTALANFFY, L. A quantitative theory of organic growth. **Human Biology**, v.10, n.2, p.181–213, 1938.

WEIN, L. M.; WU, J. T.; KIRN, D. H. Validation and analysis of a mathematical model of a Replication-competent oncolytic virus for cancer treatment. **American Association for Cancer Research**, v.63, n.6, p.1317–1324, 2003.

WODARZ, D. Viruses as antitumor weapons: defining conditions for tumor remission. **Cancer Research**, v.61, n.8, p.3501–3507, 2001.

WODARZ, D. Computational approaches to study oncolytic virus therapy: insights and challenges. **Gene Therapy & Molecular Biology**, v.8, p.137–146, 2004.

WODARZ, D. Computational modeling approaches to the dynamics of oncolytic viruses. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine**, v.8, n.3, p.242–252, 2016.

WODARZ, D.; HOFACRE, A.; LAU, J. W.; SUN, Z.; FAN, H.; KOMAROVA, N. L. Complex spatial dynamics of oncolytic viruses in vitro: mathematical and experimental approaches. **PLoS Computational Biology**, v.8, n.6, 2012.

WODARZ, D.; KOMAROVA, N. L. **Dynamics of cancer: mathematical foundations of oncology**. Irvine: World Scientificl, 2014. 514p.

XU, C.; WANG, J. Delivery systems for siRNA drug development in cancer therapy. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.10, n.1, p.1–12, 2015.

YANG, R.; XIONG, R.; HE, H.; CHEN, Z. A fractional-order model-based battery external short circuit fault diagnosis approach for all-climate electric vehicles application. **Journal of Cleaner Production**, v.187, p.950–959, 2018.

YANG, X. J.; TENREIRO MACHADO, J. A. A new insight into complexity from the local fractional calculus view point: modelling growths of populations. **Mathematical Methods in the Applied Sciences**, v.40, n.17, p.6070–6075, 2015.

YILDIZ, T. A.; ARSHAD, S.; BALEANU, D. Optimal chemotherapy and immunotherapy schedules for a cancer-obesity model with Caputo time fractional derivative. **arXiv preprint arXiv:1804.06259**, v.73, 2018.

YU, M.; DONG, Y.; TAKEUCHI, Y. Dual role of delay effects in a tumour-immune system. **Journal of Biological Dynamics**, v.11, n.sup2, p.334–347, 2017.

ZANG, Y. W.; GU, X. D.; XIANG, J. B.; CHEN, Z. Y. Clinical application of adoptive T cell therapy in solid tumors. **Medical Science Monitor**, v.24, p.953–959, 2014.

ZHU, Z.; GORMAN, M. J.; MCKENZIE, L. D.; LISA, D.; CHAI, J. N.; HUBERT, C. G.; PRAGER, B. C.; FERNANDEZ, E.; RICHNER, J. M.; ZHANG, R.; SHAN,

C.; TYCKSEN, E.; TYCKSEN, X.; SHI, P. Y.; DIAMOND, M. S.; RICH, J. N.; CHHEDA, M. G. Zika virus has oncolytic activity against glioblastoma stem cells. **Journal of Experimental Medicine**, v.214, n.10, p.2843–2857, 2017.

ZILL, D. G.; CULLEN, M. R. **Equações Diferenciais**. São Paulo: Makron Books, 2001. 434p.

ZURAKOWSKI, R.; WODARZ, D. Model-driven approaches for in vitro combination therapy using ONYX-015 replicating oncolytic adenovirus. **Journal of Theoretical Biology**, v.245, n.1, p.1–8, 2007.

APÊNDICES

Regra de sinal de Descartes

Apresentamos a regra de sinais de Descartes, que foi conjecturada por Descartes em meados do século XVII, em que o mesmo relacionou o número de raízes positivas de um polinômio com os sinais de seus coeficientes. Teoremas, propriedades e demonstrações podem ser encontrados em Coutinho (2016), Dotto (1989), Santos (2014) e Siqueira (2015).

Teorema 7.1. *Um polinômio com coeficientes reais não pode ter mais raízes positivas (contando as multiplicidades) que o número de variações de sinal dos seus coeficientes.*

Teorema 7.2. *(Regra de sinais de Descartes) A diferença entre o número de variações de sinal e o número de raízes positivas de um polinômio com coeficientes reais é um inteiro positivo par.*

Corolário 7.1. *A diferença entre o número de variações de sinal de $p(-x)$ e o número de raízes negativa de um polinômio $p(x)$ com coeficientes reais é um inteiro positivo par.*

Método de Sturm

O método de Sturm para polinômios determina quantas raízes reais distintas esse polinômio apresenta em um determinado intervalo. Demonstração, consequência e exemplos podem ser encontrados em Alpízar (2018), McNamee & Pan (2013), McNamee (1993) e Elisermann (2012).

A partir de um polinômio $p(x)$ com coeficientes reais, obtemos os polinômios $p_1(x), p_2(x), p_3(x), p_4(x), \dots, p_r(x)$ tais que

$$\begin{aligned} p_1(x) &= p'(x) \\ p(x) &= q_1 p_1(x) - p_2(x) \\ p_1(x) &= q_2 p_2(x) - p_3(x) \\ p_2(x) &= q_3 p_3(x) - p_4(x) \\ &\vdots \\ p_{r-1} &= q_r p_r(x) \end{aligned}$$

Definição 7.1. A sequência $p_0(x), p_1(x), p_2(x), p_3(x), p_4(x), \dots, p_r(x)$ é definida como sequência de Sturm.

Para todo número real a que não seja raiz de $p(x) = 0$, $v(a)$ é o número de variações do sinal da sequência de Sturm: $p(a), p_1(a), p_2(a), p_3(a), p_4(a), \dots, p_r(a)$.

Teorema 7.3. O número de raízes reais distintas no intervalo $]b, c[$ é dado por $v(b) - v(c)$.

Para determinar o número de raízes reais de um polinômio $p(x)$ basta tomar $b \rightarrow -\infty$ e $c \rightarrow +\infty$ no Teorema 7.3.

Anexo

O parâmetro auxiliar τ

No anexo, trazemos, como exemplo, dois casos de simulações para vários valores do parâmetro auxiliar τ . Os modelos fracionários dos Capítulos 4, 5 e 6 têm comportamentos similares aos aqui apresentados quando se varia o valor de τ para uma mesma ordem de derivada.

Exemplo 1

Para exemplificar o caso em que o modelo converge para um ponto de equilíbrio, sem oscilações, escolhemos a simulação 1 (Seção 5.3.1), do modelo (74).

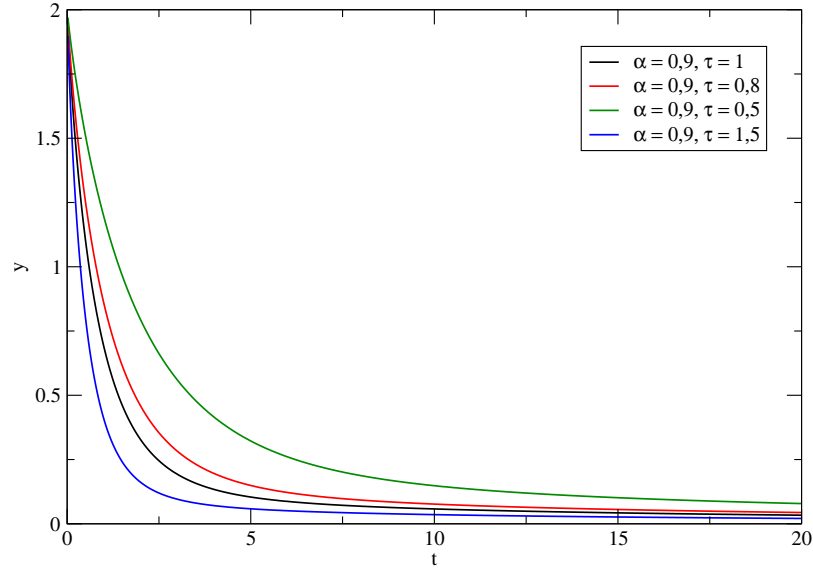


Figura 31 - Dinâmica das células cancerosas infectadas por partículas virais, para simulação 1 (Seção 5.3.1), do modelo (74), com $\alpha = 0,9$ e $\tau = 1,5$ (azul), $\tau = 1$ (preto), $\tau = 0,8$ (vermelho) e $\tau = 0,5$ (verde).

Observe, pela Figura 31, para a mesma ordem da derivada, que quanto menor o valor de τ mais lenta é a convergência do modelo.

Exemplo 2

Para exemplificar o caso em que o modelo converge para um ponto de equilíbrio, com oscilações, utilizamos a simulação 2 (Seção 5.3.2), do modelo (74).

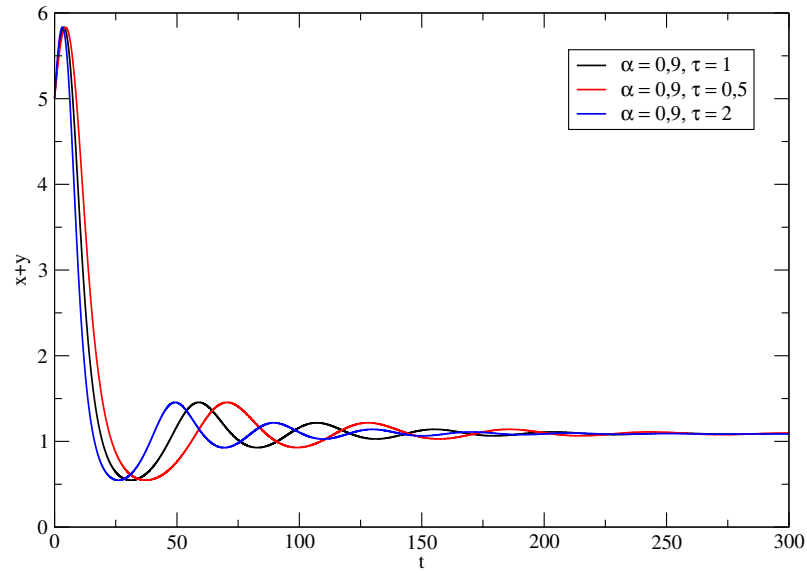


Figura 32 - Dinâmica das células cancerosas, para simulação 2 (Seção 5.3.2), do modelo (74), com $\alpha = 0,9$ e $\tau = 2$ (azul), $\tau = 1$ (preto) e $\tau = 0,5$ (vermelho).

Observe, pela Figura 32, para a mesma ordem da derivada, que ao diminuir o valor de τ reflete num retardo (“*delay*”) nas oscilações.