

**NOVA MODELAGEM FRACIONÁRIA APLICADA À DINÂMICA
TUMORAL (HPV 16)**

Lucas Kenjy Bazaglia Kuroda

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 – 2020

**NOVA MODELAGEM FRACIONÁRIA APLICADA À DINÂMICA
TUMORAL (HPV 16)**

Lucas Kenjy Bazaglia Kuroda

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

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

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2020

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

Kuroda, Lucas Kenjy Bazaglia.

Nova modelagem fracionária aplicada à dinâmica tumoral
(HPV 16) / Lucas Kenjy Bazaglia Kuroda. - Botucatu, 2020

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

Orientador: Rubens de Figueiredo Camargo
Capes: 10104003

1. Cálculo fracionário. 2. Modelagem de dados. 3.
Câncer - Tratamento. 4. Modelos matemáticos.

Palavras-chave: Cálculo fracionário; Câncer; Correção
dimensional; Métodos computacionais; Modelagem
fracionária.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE LUCAS KENJY BAZAGLIA KURODA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 27 dias do mês de fevereiro do ano de 2020, às 14:00 horas, no(a) Laboratório Didático 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. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS do(a) Departamento de Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, Profa. Dra. DANIELA DOS SANTOS DE OLIVEIRA do(a) Campus Guarapuava / Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Profa. Dra. ELIANA CONTHARTEZE GRIGOLETTO do(a) Faculdade de Ciências Agrônômicas / UNESP, Prof. Dr. JUNIOR CESAR ALVES SOARES do(a) Departamento de Matemática / Universidade do Estado de Mato Grosso / UNEMAT, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da TESE DE DOUTORADO de LUCAS KENJY BAZAGLIA KURODA, intitulada **Nova Modelagem Fracionária Aplicada à Dinâmica Tumoral (HPV 16)**. 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. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS

Profa. Dra. DANIELA DOS SANTOS DE OLIVEIRA

Profa. Dra. ELIANA CONTHARTEZE GRIGOLETTO

Prof. Dr. JUNIOR CESAR ALVES SOARES

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais e irmãos que sempre apoiaram e incentivaram a minha vida acadêmica.

Agradecimentos

- Agradeço a Deus pelas oportunidades oferecidas e por me dar forças para encarar todos os desafios;
- Ao meu grande orientador Rubens de Figueiredo Camargo, obrigado por passar um pouco dos seus conhecimentos, pelas sugestões propostas na elaboração deste trabalho, pelos ensinamentos, reflexões e mensagens não só no ramo acadêmico, mas também sobre como nós, pesquisadores e educadores, devemos encarar o Mundo. Refaço, mais uma vez, as grandes palavras desse grande professor que se tornou também um grande amigo: “Foi uma grande satisfação tê-lo como orientador”;
- Aos professores Paulo Fernando de Arruda Mancera e Alexys Bruno Alfonso, que tiveram uma enorme contribuição nas sugestões, elaboração e resultados referentes à métodos computacionais, modelagem matemática e dinâmica tumoral. Muito obrigado!
- À minha banca de doutorado, professor Rubens de Figueiredo Camargo, professor Fernando Luiz Pio dos Santos, professora Daniela dos Santos de Oliveira, professora Eliana Contharteze Grigoletto e o professor Junior Soares pelas sugestões e discussões referentes ao presente trabalho;
- À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de doutorado;
- Aos meus pais por me incentivarem nos estudos desde os primórdios de minha educação, tornando-me uma pessoa persistente na busca dos meus objetivos;

- Ao meu irmão mais velho Tiago, pela paciência e exemplo de como devemos seguir na vida. Aos meus irmãos Paula, Matheus e Pedro, que estudaram comigo dia a dia até o ensino médio;
- Ao meu amigo, inicialmente de doutorado e agora para a vida, Robinson Tavoni que sempre esteve disposto a me ajudar na implementação de métodos computacionais e discussões referentes aos cálculo fracionário.
- Aos meus grandes amigos de graduação: Eduardo Luppi, Evandro Tortora, Leandro Feitoza, Fernando Leandro e Juliana Finato, que puderam presenciar o início da minha jornada acadêmica e que incentivam até hoje o meu crescimento profissional.
- Agradeço o meu grande amigo João Giglioti que me apoiou e acompanhou a finalização do doutorado.
- Aos professores e funcionários do Departamento de Bioestatística;
- Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação do Instituto de Biociências.

“As fronteiras do cálculo fracionário são as da humanidade e temos uma infinidade de fenômenos fracionários no mundo em que vivemos”.

Tenreiro Machado

Siglas

DMBA - Dimetilbenz(a)antraceno (*Dimethylbenz(a)anthracene*).

DTM - Differential transform method; Método da transformada diferencial.

GDTM - Generalized differential transform method; Método da transformada diferencial generalizada.

HPV - Human Papillomavirus; Papilomavírus Humano.

MF1 - Modelagem fracionária 1.

MF2 - Modelagem fracionária 2.

MF3 - Modelagem fracionária 3.

MSDTM - Multi-step differential transform method; Método multi-passos com transformada diferencial.

MSE - Mean square error; Erro quadrático médio.

MSGDTM - Multi-step generalized differential transform method; Método multi-passos com transformada diferencial generalizada.

RMSE - Root mean square error; Raiz do erro quadrático médio.

TPA - Antígeno polipeptídico tecidual.

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE TABELAS	xv
RESUMO	xvi
SUMMARY	xvii
1 INTRODUÇÃO	1
2 FUNDAMENTOS DO CÁLCULO FRACIONÁRIO	7
2.1 Integral Fracionária	7
2.2 Derivada Fracionária de Riemann-Liouville	10
2.3 Derivada Fracionária de Caputo	13
2.4 Derivada Fracionária de Grünwald-Letnikov	16
3 CONTRIBUIÇÕES TEÓRICAS	18
3.1 Análise Dimensional na Modelagem Fracionária	18
3.1.1 Modelo Malthusiano	20
3.1.2 Oscilador Harmônico	26
3.1.3 Equação Logística	28
3.1.4 Modelo de Gompertz	31
3.1.5 A Escolha do Parâmetro “ τ ”	33
3.2 Análise do Método Multi-Passos com Transformada Diferencial Generalizada na Modelagem Fracionária	37

	x
3.2.1 Método da Transformada Diferencial: Extensão e Generalização	39
3.2.2 Método da Transformada Diferencial Generalizada	40
3.2.3 Método Multi-passos com Transformada Diferencial Generalizada . . .	45
3.2.4 Modelos Matemáticos	45
3.2.5 Modelagem Fracionária	46
4 MÉTODO DE GRÜNWALD-LETNIKOV	53
4.1 Discretização do Modelo de Malthus e Riccati	56
5 MODELO DE CRESCIMENTO TUMORAL (HPV 16)	59
5.1 Conjunto de Dados	61
5.2 Modelo de Gompertz	63
5.3 Estimação dos parâmetros	64
5.4 Modelagem Fracionária	65
5.5 Programação / Softwares	67
5.6 Discretização	67
5.7 Resultados	70
5.8 Observações Teóricas	76
6 CONCLUSÕES	83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
7 APÊNDICES	103
7.1 Apêndice A	103
7.1.1 Transformada de Laplace e Funções Especiais	103
7.1.2 Convolução	105
7.1.3 Função Gama	106
7.1.4 Função Beta	107
7.1.5 Função de Mittag-Leffler	108
7.1.6 Função Gel'fand-Shilov	111

7.2	Apêndice B	113
7.3	Apêndice C	115
7.4	Apêndice D	116
7.4.1	Desenvolvimento Acadêmico	116

Lista de Figuras

		Página
1	Solução da equação fracionária de Malthus (25) para vários valores de β .	23
2	Solução da equação fracionária de Malthus (25) para $0 \leq t \leq 2$ e $0 \leq t \leq 15$, respectivamente.	23
3	Solução da equação fracionária do oscilador harmônico (32) até o instante $t = 6$ s e $t = 15$ s.	28
4	Solução da equação logística fracionária (43) para $0 \leq t \leq 10$ e $0 \leq t \leq 50$, respectivamente.	31
5	Solução do modelo de Gompertz fracionária (50) para $0 \leq t \leq 10$ e $0 \leq t \leq 50$, respectivamente.	32
6	Solução das diferentes modelagens no modelo Malthusiano (53). Sendo as linhas contínuas referentes ao parâmetro r^β e as tracejadas quando assumimos que $\tau = \frac{1}{r}$	35
7	Método MSGDTM e solução analítica: As linhas tracejadas correspondem à solução analítica, enquanto as linhas contínuas correspondem ao método MSGDTM para $\beta = 1, 0$, $\beta = 0, 8$, $\beta = 0, 6$, $\beta = 0, 4$ e $\beta = 0, 2$, respectivamente, de baixo para cima.	47
8	Método MSGDTM e solução analítica: As linhas tracejadas correspondem à solução analítica, enquanto as linhas contínuas correspondem ao método MSGDTM para $\beta = 1, 0$, $\beta = 0, 8$, $\beta = 0, 6$, $\beta = 0, 4$ e $\beta = 0, 2$, respectivamente, de baixo para cima.	48
9	Solução da equação (66) utilizando o MSGDTM com um e dois passos. .	49

10	Solução da equação (66) utilizando o método MSGDTM com um, dois e quatro passos.	51
11	Solução da equação (66) utilizando o método MSGDTM com 300 passos no intervalo de $[0; 3]$	51
12	Método de Grünwald-Letnikov e solução analítica do modelo de Malthus (64) com $r = 1$, $h = 0,001$: As linhas tracejadas correspondem à solução analítica, enquanto as linhas contínuas correspondem ao método GL para $\beta = 1,0$, $\beta = 0,8$, $\beta = 0,6$, $\beta = 0,4$ e $\beta = 0,2$, respectivamente, de baixo para cima.	57
13	Solução da equação de Riccati (66) utilizando o método de Grünwald-Letnikov para $\beta = 0,7$, $\tau = 1$ e $h = 0,001$	58
14	Imagem A: As medições do tumor foram iniciadas quando o primeiro tumor tornou-se visível, atingindo 1-2 mm de diâmetro. (i) Quando o primeiro tumor atingiu 3-4 mm de diâmetro, foi iniciado o tratamento com droga, (ii) até o tumor atingir cerca de 10 mm de diâmetro, (iii) altura em que o rato foi sacrificado. Imagem B: mostra uma patologia tumoral típica de papilomas de camundongo induzidos por DMBA / TPA (Imagem fornecida no documento auxiliar e também utilizada no artigo de Loizides et al. (2015)).	62
15	Modelagem fracionária 1 para diferentes valores de h (passo).	68
16	Modelagem fracionária 2 para diferentes valores de h (passo).	69
17	Modelagem fracionária 3 para diferentes valores de h (passo).	70
18	Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 01.	73
19	Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 02.	73
20	Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 03.	74
21	Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 04.	74
22	Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 05.	74
23	Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 06.	75
24	Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 07.	75
25	Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 08.	75

26	Curvas com menores RMSE a partir do modelo clássico até $\beta = 0,50$ e $\tau = 16,0$	77
27	Curvas com menores RMSE a partir do modelo clássico até $\beta = 0,989$. .	78
28	Comportamento gráfico das três modelagens quando variado τ (modelagem 1) e o valor da ordem da derivada fracionária β	79
29	Gráfico da função $\Gamma(t)$, para valores reais.	107
30	Gráficos da função de Mittag-Leffler, $E_\alpha(x)$ e $E_\alpha(x^\alpha)$, respectivamente, para $0 < \alpha \leq 1$	109
31	Gráficos da função de Mittag-Leffler, $E_\alpha(x)$ e $E_\alpha(x^\alpha)$, respectivamente, para $\alpha = 1, 2, 3, 4$	109
32	Gráficos da função ϕ_ν , para $0 < \nu < 1$	112
33	Gráficos da função ϕ_ν , para $1 < \nu < 2$	112
34	Gráfico da função ϕ_ν , para $2 < \nu < 3$	113

Lista de Tabelas

	Página
1	Modelagem para diferentes valores de τ 37
2	Propriedades da transformada diferencial generalizada. Considera-se que r é uma constante e que as transformadas de $x(t)$ e $y(t)$ são $X(k)$ e $Y(k)$, respectivamente, com ordem β e centro em t_0 44
3	Tempo de duplicação tumoral, μ_g , de cada camundongo em seus respectivos tumores. 65
4	Menor erro quadático médio para a modelagem de Gompertz usual (RMSE - Usual), modelagem fracionária 1 (RMSE - MF1), modelagem fracionária 2 (RMSE - MF2) e modelagem fracionária 3 (RMSE - MF3) referente ao volume de dois tumores presentes em cada camundongo. . . 72
5	Desenvolvimento do programa informando o menor RMSE referente ao camundongo 07/T2 (Modelagem 1). 81
6	Valor do parâmetro τ na Modelagem 1 para cada camundongo com seu respectivo tumor 82
7	Desenvolvimento do programa informando o menor RMSE referente ao camundongo 06/T2 (Modelagem 3). 82
8	Tabela de Transformadas integrais. 121

NOVA MODELAGEM FRACIONÁRIA APLICADA À DINÂMICA TUMORAL (HPV 16)

Autor: LUCAS KENJY BAZAGLIA KURODA

Orientador: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

RESUMO

O presente trabalho apresenta a nova modelagem fracionária, que considera propriedades hereditárias e efeitos de memória, no modelo de Gompertz, para descrever a evolução do câncer causado pela infecção do HPV 16. Devido a variabilidade do desenvolvimento do câncer em humanos, utiliza-se o crescimento *in vivo* do tumor em camundongo transgênico que expressam os oncogenes E6 e E7 tratados com DMBA / TPA (inicializador e promotor do HPV 16) para capturar as características gerais dessa variabilidade. Resultados mostram que a inserção de um novo parâmetro na correção dimensional da modelagem fracionária, descreve, em comparação ao modelo clássico, o progresso do volume tumoral em maior conformidade com os conjuntos de dados reais.

Palavras-chave: Cálculo Fracionário, Modelagem Fracionária, Câncer, Correção Dimensional, Métodos Computacionais.

A NEW FRACTIONAL MODELING APPLIED TO TUMOUR DYNAMICS (HPV 16)

Author: LUCAS KENJY BAZAGLIA KURODA

Advisor: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

SUMMARY

The present work presents the fractional modeling, which considers hereditary properties and memory effects, to describe through the Gompertz model, the evolution of cancer caused by HPV 16 infection. Due to the variability of the development of cancer in humans, we used the *in vivo* growth of the transgenic mouse tumor expressing DMBA / TPA-treated E6 and E7 oncogenes (HPV 16 initiator and promoter) to capture the general characteristics of this variability. Results show that the insertion of a new parameter in the dimensional correction of fractional modeling describes, compared to the classical model, the progress of tumor volume in greater concordance with the actual data sets.

Keywords: Fractional Calculus, Fractional Modeling, Cancer, Dimensional Correction, Computational Methods.

1 INTRODUÇÃO

O cálculo fracionário está se tornando o cálculo da modernidade, onde a limitação das ordens de integração e derivação aos números inteiros é superada e se passa a trabalhar com as ordens desses operadores em valores arbitrários, reais ou complexos (de Carvalho & Ottoni, 2018). O significado da derivada $\frac{d^n f(x)}{dx^n}$ quando n não é inteiro, teve origem em 30 de setembro de 1695 quando L'Hôpital envia uma carta a seu amigo Leibniz perguntando o significado da derivada quando n fosse igual a $1/2$. Leibniz afirmou que $\frac{d^{\frac{1}{2}} f(x)}{dx^{\frac{1}{2}}}$ era igual a $x\sqrt{dx} : x$. Não se sabe ao certo o sentido desta resposta, pois Leibniz foi sucinto no desenvolvimento desta questão, no entanto, o estudo por outros cientistas anos depois, mostram que o resultado obtido por Leibniz se assemelha a teoria em torno do cálculo fracionário mais recente (Camargo, 2009).

Segundo Matlob & Jamali (2017), diante de diversas questões em referência ao cálculo de ordem não inteira, cientistas, com o avanço da teoria, conseguiram resultados intrigantes no ramo matemático e no campo de aplicações, em que exibem a importância desta teoria (Zhang et al., 2018). Pode-se citar:

- Na física (Hifler, 2000; Caputo & Fabrizio, 2017);
- Engenharia (Sabatier et al., 2007);
- Sistemas financeiros (Chen, 2008);
- Sistemas de controle (Baleanu et al., 2012);
- Difusão (Metzler & Klafter, 2010);

- Comportamentos dinâmicos;
 - Sincronização de caos (Matouk, 2016);
 - Controle de consenso (Liu et al., 2017);
 - Problema de estabilização (Lu & Chen, 2009; Wang et al., 2016);
 - Bifurcação de Hopf (Deshpande et al., 2017; Huang et al., 2017).
- Epidemiologia (Ahmed & Elgazzar, 2007);
- Sistemas biológicos (Magin, 2010);
- Dinâmica tumoral (Silva et al., 2019; Baba, 2019).

Na natureza, para Sólis-Péres et al. (2019), muitos fenômenos físicos têm descrições de ordens fracionárias “intrínsecas”. Portanto, o cálculo de ordem não inteira em conjunto com a modelagem matemática são ferramentas necessárias para explicá-las (Zhang et al., 2018).

A modelagem matemática é vista como o processo em que se transformam os problemas e eventos reais, em problemas matemáticos e resolvem os interpretando seus resultados no âmbito real (Bertolotto & Camargo, 2015). Neste contexto, a modelagem fracionária tem ganhado espaço em aplicações de situações reais, pois permite que os modelos de ordem fracionária contemplem comportamentos, situações que o cálculo usual não é capaz de captar. Segundo Area et al. (2016), nas últimas duas ou três décadas, um grande interesse tem sido dedicado ao estudo de equações diferenciais fracionárias. Esta modelagem mostra-se útil para descrever e explicar certos tipos de problemas e processos físicos nos quais os efeitos de memória devem ser considerados. Esses modelos carregam informações de seus diferentes estados anteriores e podem ser uma maneira útil de incluir memória em um processo dinâmico, pois a ordem derivativa fracionária pode ser interpretada como um índice da memória (Du et al., 2013; Zhang et al., 2018).

Uma grande dificuldade em lidar com operadores fracionários, é a extrema dificuldade em resolver problemas analiticamente. Em alguns casos, podemos utilizar a metodologia das transformadas integrais (Camargo & Oliveira, 2015) para encontrar a solução de equações diferenciais fracionárias. No entanto, esta metodologia possui uma limitação, não pode ser aplicada em modelos não lineares por se tratar de uma transformação linear. Assim, na maioria dos casos, não sabemos a solução exata para o problema e é preciso buscar uma aproximação numérica (Tavares et al., 2016).

Segundo MacDonald et al. (2015), a computação no cálculo de soluções numéricas para equações diferenciais fracionárias pode ser intensiva devido ao efeito da não localidade (Akman Yildiz et al., 2018; Veerasha et al., 2019a; Owolab, 2019). Em geral, abordagens numéricas que dependem de truncamento, podem sofrer com altos graus de erros e imprecisões, como no Capítulo 3.2 deste trabalho e em Kuroda et al. (2019), concluindo que o método multi-passos com transformada diferencial generalizada, disponível na literatura, produz soluções equivocadas do modelo de estudo a partir do segundo passo. O problema é explicado em termos da não localidade da derivada de Caputo. Assim, MacDonald et al. (2015); Scherer et al. (2011); Ongun et al. (2013) apresentam o método fracionário de Grünwald-Letnikov, computacionalmente eficiente, resulta em erros menores durante as simulações numéricas, além de levar em consideração as derivadas em tempos anteriores, o que preserva o efeito de memória (Scherer et al., 2011).

Além do método de Grünwald-Letnikov, podemos citar os trabalhos (Diethelm & Luchko, 2004) que discutem um algoritmo para a solução numérica de problemas de valor inicial em equações diferenciais lineares de ordem fracionária, com coeficientes constantes, e derivadas fracionárias no sentido de Caputo. Em He et al. (2017), as soluções numéricas de equações lineares e não lineares de ordem fracionária são obtidas empregando o método “constructed conformable Adomian decomposition method”. El-Sayed et al. (2007), utilizam o método preditor-corretor do tipo Adams para a solução numérica de uma equação integral fracionária. Em

Bruno-Alfonso et al. (2019) a equação logística com derivada fracionária de Caputo é resolvida mediante um tratamento analítico-numérico, ou seja, num intervalo de tempo inicial, é usado o método da transformada diferencial generalizada, em que a série de potências fracionárias correspondente tem raio de convergência finito. Assim, este método é usado até metade do raio de convergência, a evolução posterior é obtida mediante generalização do método de Euler. Verificaram que a solução satisfaz numericamente a equação logística.

A biologia é uma fonte rica para desenvolver e construir ideias matemáticas (Atici & Sengul, 2010; Bolton et al., 2014; Frunzo et al., 2019). Estudamos as aplicações de modelagem matemática e técnicas matemáticas para analisar os problemas das biociências. Uma vez que um modelo é formulado, sua solução pode ser utilizada para confrontar a realidade usando técnicas matemáticas e o resultado pode ser comparado com observações. Se houver discrepâncias entre conclusão teórica e observações, o processo é repetido até que um modelo realmente satisfatório seja obtido (Salahshour et al., 2018). Neste trabalho, analisaremos como o modelo de ordem fracionária, com correção dimensional, descreve o crescimento tumoral conhecido como papilomavírus humano (HPV 16) (Loizides et al., 2015).

A infecção do papilomavírus humano de alto risco (HPV) representa atualmente o fator de risco mais importante na gênese do carcinoma de colo uterino. O HPV 16, de alto risco oncológico, foi considerado pela IARC (*Internacional Agency for Research on Cancer*) como altamente carcinogênico para a raça humana (Rama et al., 2006).

A relação entre o tumor e seu desenvolvimento temporal é de especial interesse, uma vez que a estimativa do crescimento é muito crítica na prática clínica (Atici & Sengul, 2010). Em 1825, Benjamin Gompertz introduziu o que hoje conhecemos como função de Gompertz, função sigmóide aplicável a vários fenômenos de crescimento, em particular o crescimento de tumores, como visto nos trabalhos de Bolton et al. (2014), Frunzo et al. (2019) e Loizides et al. (2015). A equação diferencial de Gompertz descreve modelos de crescimento e esses modelos podem ser

estudados com base nos parâmetros, podendo ser a taxa de crescimento ou taxa de desaceleração do crescimento (Atici & Sengul, 2010).

Muitos estudos têm focado na entrega de medicamentos no tratamento do câncer, a fim de obter uma melhor taxa de sobrevivência (Javadi et al., 2018). Entender a cinética do crescimento do tumor permite, por exemplo, que os médicos determinem o melhor tratamento disponível. Há uma infinidade de dados experimentais disponíveis para análise sistemática e, portanto, a modelagem matemática pode contribuir significativamente em muitas áreas de investigação experimental do câncer (Sengul, 2010).

Neste trabalho, fizemos o estudo referente ao câncer causado pela infecção do HPV 16. Para descrever a evolução temporal do volume tumoral, utilizamos a modelagem de ordem não inteira no modelo de Gompertz, considerando a correta dimensão do operador. As soluções foram exibidas através da aproximação do método computacional de Grünwald-Letnikov, que preserva o efeito de memória, do cálculo fracionário.

O texto está organizado da seguinte forma: no Capítulo 2, apresentamos os fundamentos de cálculo fracionário. No Capítulo 3, mencionamos algumas contribuições teóricas divididas em duas partes: a primeira parte é referente a dimensão das equações diferenciais quando realizada a modelagem fracionária. A segunda parte é relacionada ao Método multi-passos com transformada diferencial generalizada (MSGDTM), utilizado para resolver equações e sistemas de ordem fracionárias, que trata o cálculo fracionário como um operador local. No Capítulo 4, estudamos o método de Grünwald-Letnikov, este método trata a derivada fracionária como um operador não local, que, aplicado em equações diferenciais fracionárias, é possível descrever fenômenos com efeito memória. Por fim, no Capítulo 5, realizamos três diferentes modelagens fracionárias (vistas no Capítulo 3) referente ao volume tumoral em camundongos transgênicos que expressam os oncogenes¹ E6 e E7 do HPV

¹Oncogenes são genes relacionados com o aparecimento e crescimento de tumores, malignos ou benignos.

16.

2 FUNDAMENTOS DO CÁLCULO FRACIONÁRIO

O objetivo deste Capítulo é apresentar as teorias advindas do cálculo fracionário como a integração e a derivação fracionária que serão definidas com base em (Camargo & Oliveira, 2015) e em (Kuroda, 2016). A teoria referente às funções especiais e transformada de Laplace, utilizadas neste capítulo, podem ser vista no Apêndice A.

Vale pontuar que diante a existência de diversas transformadas integrais, este trabalho utiliza apenas transformada de Laplace por ser aplicada em problemas que possuem dependência temporal, como por exemplo, modelos tumorais.

2.1 Integral Fracionária

A formalização da integração é tratada antes da derivação, por ser a melhor maneira de realizar a conexão entre integral e a derivada de ordem arbitrária, mesmo que esta ordenação seja pouco frequente no cálculo usual (Camargo & Oliveira, 2015).

Antes de apresentar o conceito de integração fracionária, mostra-se que uma integral de ordem n , com $n \in \mathbb{N}$, de uma função $f(t)$ com $t \in \mathbb{R}$, pode ser vista como um produto de convolução de Laplace entre $f(t)$ e a função Gel'fand-Shilov de ordem n (Camargo & Oliveira, 2015).

Define-se o operador integral I de ordem inteira², sobre $f(t)$ como,

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

com isso

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

Admitindo a generalização, definimos o operador I^n ,

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

Teorema 1 *Sejam $n \in \mathbb{N}$, $t \in \mathbb{R}_+$ e $f(t)$ uma função integrável, então*

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

sendo $\phi_n(t)$ a função de Gel'fand-Shilov de parâmetro $n \in \mathbb{N}$ e $*$ denotando o produto de convolução de Laplace.

A prova deste teorema pode ser vista em (Camargo & Oliveira, 2015).

Definição 1 *(Integral fracionária de Riemann-Liouville em intervalos finitos) Seja $\Omega = [a, b]$ com $-\infty < a < b < \infty$ um intervalo finito no eixo real $\mathbb{R}$. As integrais de ordem arbitrárias de Riemann-Liouville, denotadas por, $(I_{a+}^\nu f)(t) \equiv {}_a I_t^\nu f(t)$ e $(I_{b-}^\nu f)(t) \equiv {}_t I_b^\nu f(t)$, ambas de ordem $\nu \in \mathbb{C}$, com $\text{Re}(\nu) > 0$, são definidas, respectivamente, por*

$${}_a I_t^\nu f(t) := \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_a^t f(\tau) (t - \tau)^{\nu-1} d\tau, \quad (2)$$

sendo $t > a$.

$${}_t I_b^\nu f(t) := \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_t^b f(\tau) (\tau - t)^{\nu-1} d\tau, \quad (3)$$

sendo $t < b$.

²Definimos $I^0 f(t) = f(t)$.

Neste trabalho, com exceção do Capítulo 3, utilizamos a definição (2) quando $a = 0$, uma vez que a modelagem fracionária será realizada em modelos tumorais no instante em que $t = 0$ e simplificaremos a notação para $I^\nu f(t)$. Assim segue que,

$${}_0I_t^\nu f(t) = I^\nu f(t) := \phi_\nu(t) * f(t) = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_0^t f(\tau)(t - \tau)^{\nu-1} d\tau, \quad (4)$$

sendo $t > 0$.

Proposição 1 *A partir da definição de integral fracionária de Riemann-Liouville dada pela expressão (4) e, sendo $f(t) = t^\mu$, temos*

$$I^\nu t^\mu = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu + \nu + 1)} t^{\mu+\nu}. \quad (5)$$

Vejamos,

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

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

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

Pela definição da função Beta e pela relação existente entre as funções Beta e Gama, vide Apêndice A, temos

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

Transformada de Laplace da Integral Fracionária de Riemann-Liouville

A transformada de Laplace da integral fracionária de Riemann-Liouville de ordem ν de uma função f é

$$\mathcal{L}[I^\nu f(t)] = \frac{\mathcal{L}[f(t)]}{s^\nu}. \quad (6)$$

A obtenção desse resultado pode ser visto em (Camargo & Oliveira, 2015).

2.2 Derivada Fracionária de Riemann-Liouville

Segundo Atangana (2016), o conceito de derivada foi introduzido para descrever a taxa de variação por uma função e posteriormente usado para construir equações matemáticas que descrevem o comportamento dos problemas do mundo real. No entanto, devido às complexidades dos problemas realistas, o conceito de derivada fracionária pode ser, em alguns casos, mais adequado para modelar o problema do mundo real do que a derivada usual (Kilbas et al., 2006; Chechkin et al., 2005; Chen & Moore, 2002). Assim, muitos pesquisadores têm dedicado sua atenção no desenvolvimento de uma nova definição de derivada fracionária. O uso dessas derivadas fracionárias e sua aplicação, na última década, obtiveram uma melhoria notável na descrição de fenômenos reais, conforme demonstrado por muitos artigos científicos, conferências, monografias, dentre outros. Pode-se encontrar mais de uma definição de derivada fracionária na literatura, eles variam de Riemann-Liouville ao operador fracionário de Caputo-Fabrizio (Caputo & Fabrizio, 2015; Losada & Nieto, 2015; Atangana & Badr, 2015), recentemente proposta (Atangana, 2016).

Consideramos a definição com o nome de Riemann e Liouville, que é a generalização natural da fórmula de Cauchy de uma função $f(t)$ (Huang et al., 2017; Atangana & Gómez-Aguilar, 2017; Zhang et al., 2018; Kuroda, 2016).

Definição 2 *Sejam $\beta \in \mathbb{C}$ com $\text{Re}(\beta) > 0$ e $n - 1 < \text{Re}(\beta) \leq n$, com $n \in \mathbb{N}$. A derivada fracionária de Riemann-Liouville de ordem β de $f(t)$, para $t > 0$, é definida como*

$${}_{RL}D^\beta f(t) = D^n[I^{n-\beta}f(t)] = D^n[\phi_{n-\beta}(t) * f(t)], \quad (7)$$

sendo D^n a derivada usual de ordem inteira n e $I^{n-\beta}$ a integral fracionária de Riemann-Liouville de ordem $n - \beta$ definida em (4).

Note que, se $\beta \in \mathbb{N}$, a derivada fracionária de Riemann-Liouville equivale a derivada do cálculo usual,

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

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

$${}_{RL}D^n I^n f(t) = f(t).$$

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

$$I^n [{}_{RL}D^n f(t)] = f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0^+) \frac{t^k}{k!}, t > 0.$$

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

$${}_{RL}D^\beta I^\beta = I_d.$$

Proposição 2 *A derivada fracionária de Riemann-Liouville, de ordem $\beta \in \mathbb{C}$ com $\text{Re}(\beta) > 0$, da função $f(t) = t^\mu$, com $\mu > -1$, é da forma*

$${}_{RL}D^\beta t^\mu = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu - \beta + 1)} t^{\mu - \beta}. \quad (8)$$

Vejamos, pela definição da derivada fracionária na equação (7), sendo $\nu = n - \beta$ temos

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

Vimos na Proposição 1 de integral fracionária, equação (5),

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

Assim, segue que

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

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

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

Proposição 3 *A derivada fracionária de Riemann-Liouville, de ordem $\beta \in \mathbb{C}$ com $\text{Re}(\beta) > 0$, da função constante $f(t) = c$, é da forma*

$${}_{{RL}}D^\beta c = \frac{c}{t^\beta \Gamma(1-\beta)}.$$

Pela definição da derivada fracionária (7) e com $\nu = n - \beta$ temos

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

Temos que,

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

Logo,

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

Transformada de Laplace da Derivada Fracionária de Riemann-Liouville

A transformada de Laplace da derivada fracionária de Riemann-Liouville é

$$\mathcal{L}[{}_R L D^\beta f(t)] = s^\beta F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} D^k I^{(n-\beta)} f(0^+) s^{n-1-k}. \quad (9)$$

Podemos escrever a equação (9) também na forma

$$\mathcal{L}[{}_R L D^\beta f(t)] = s^\beta F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} s^{n-1-k} g^{(k)}(0^+), \quad (10)$$

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

A obtenção desse resultado pode ser visto em (Camargo & Oliveira, 2015).

2.3 Derivada Fracionária de Caputo

Caputo (1967) em seu artigo reformulou a definição da derivada fracionária de Riemann-Liouville, trocando a ordem da derivada ordinária com o operador integral fracionário. Ao fazer isso, a transformada de Laplace dessa nova derivada depende das condições iniciais de ordem inteira, diferentemente da derivada fracionária Riemann-Liouville, que envolve condições iniciais de ordem não inteira (10) (Almeida, 2017). Motivado por este conceito, apresentamos a seguinte definição (Fernandez-Anaya et al., 2017; Xiao et al., 2015).

Definição 3 *Sejam $\beta \in \mathbb{C}$ com $\text{Re}(\beta) > 0$, e n o menor inteiro maior que ou igual a $\text{Re}(\beta)$, isto é, $n - 1 < \text{Re}(\beta) \leq n$. A derivada fracionária de Caputo de ordem β de $f(t)$, para $t > 0$, é definida como*

$${}_C D^\beta f(t) = I^{n-\beta} [D^n f(t)] = \phi_{n-\beta}(t) * [D^n f(t)]. \quad (11)$$

Assim como na derivada fracionária de Riemann-Liouville, quando $\beta = n$ a derivada fracionária de Caputo corresponde a derivada usual,

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

Proposição 4 *A derivada fracionária de Caputo de ordem $\beta \in \mathbb{C}$, com $\text{Re}(\beta) > 0$, da função $f(t) = t^\mu$ com $\mu > -1$, é da forma*

$${}_CD^\beta t^\mu = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu - \beta + 1)} t^{\mu - \beta}. \quad (12)$$

Pela definição da derivada fracionária de Caputo na equação (11), temos

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

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

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

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

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

Assim, segue que

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

Pela equação (5),

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

Voltando à equação acima,

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

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

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

Proposição 5 *A derivada fracionária de Caputo de ordem $\beta \in \mathbb{C}$, com $\text{Re}(\beta) > 0$, da função $f(t) = c$, é da forma*

$${}_CD^\beta c = 0.$$

Pela definição da derivada fracionária de Caputo na equação (11), temos

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

Podemos observar que a derivada fracionária de Caputo aplicada em uma função constante é sempre zero, o que não acontece que a derivada fracionária de Riemann-Liouville, como vimos na Proposição 3.

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

Pela definição da função de Mittag-Leffler, temos que

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

Aplicando a derivada fracionária de Caputo na função de Mittag-Leffler e utilizando o resultado da Proposição 4, temos

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

Portanto, a derivada fracionária de Caputo da função de Mittag-Leffler resulta na própria função. Por este motivo, tal função é considerada uma generalização para a função exponencial. Assim, as soluções de equações diferenciais fracionárias com coeficientes constantes serão dadas em termos das funções de Mittag-Leffler.

Transformada de Laplace da Derivada Fracionária de Caputo

A transformada de Laplace da derivada fracionária de Caputo é

$$\mathcal{L}[{}_CD^\beta f(t)] = s^\beta F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} s^{\beta-1-k} f^{(k)}(0^+). \quad (13)$$

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

A obtenção desse resultado pode ser visto em (Camargo & Oliveira, 2015).

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

2.4 Derivada Fracionária de Grünwald-Letnikov

A derivada fracionária de Grünwald-Letnikov é uma extensão da derivada usual, que foi introduzido por Anton Karl Grünwald em 1867, e depois por Aleksey Vasilievich Letnikov em 1868 (Diethelm, 2010; Matlob & Jamali, 2017).

Temos que a derivada de primeira ordem de $f(t)$ é definida como:

$$D^1 f(t) = \frac{df(t)}{dt} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(t) - f(t-h)}{h}. \quad (14)$$

Aplicando novamente a derivada,

$$D^2 f(t) = \frac{d^2 f(t)}{dt^2} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(t) - 2f(t-h) + f(t-2h)}{h}. \quad (15)$$

Pelo princípio de indução,

$$D^n f(t) = \frac{d^n f(t)}{dt^n} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^n} \sum_{k=0}^n (-1)^k \binom{n}{k} f(t - kh), \quad (16)$$

sendo $\binom{n}{k} = \frac{n(n-1)(n-2)\dots(n-k+1)}{k!}$.

Expandindo a expressão (16) válida para todos os $n \in \mathbb{N}$, obtemos assim a importante equação fracionária conhecida como derivada fracionária de Grünwald-Letnikov, com $\beta \in \mathbb{R}$, dada por

$${}_GL D^\beta f(t) = \frac{d^\beta f(t)}{dt^\beta} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^\beta} \sum_{k=0}^{\infty} (-1)^k \binom{\beta}{k} f(t - kh). \quad (17)$$

Com $n = \frac{t}{h}$, obtemos

$${}_GL D^\beta f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{h^{-\beta}}{\Gamma(-\beta)} \sum_{k=0}^n \frac{\Gamma(k - \beta)}{k + 1} f(t - kh). \quad (18)$$

3 CONTRIBUIÇÕES TEÓRICAS

Esta seção foi elaborada com o objetivo de mostrar algumas contribuições teóricas adquiridas neste trabalho quando analisávamos a viabilidade de alguns métodos numéricos que seriam utilizados para resolver o problema específico do Capítulo 5, bem como a mais adequada forma de tratar a modelagem fracionária sem erro dimensional.

Para a exibição dos gráficos deste Capítulo, foi utilizado o software Wolfram Mathematica 11.2, uma das grandes vantagens deste programa são as funções de Mittag-Leffler inseridas no seu código. O processador da máquina utilizada foi da Intel(R) CoreTM i7-7500U CPU @ 2.70GHz 2.90GHz.

3.1 Análise Dimensional na Modelagem Fracionária

Na literatura, há várias definições para as derivadas fracionárias, como por exemplo, as representações de Riemann-Liouville, Riesz, Weyl, Grünwald-Letnikov, Caputo, dentre outras (Gómez-Aguilar et al., 2015). Uma análise minuciosa dos sistemas dinâmicos fracionários é necessária para alcançar uma definição apropriada da derivada fracionária. Por exemplo, a definição de Riemann-Liouville envolve condições iniciais fisicamente inaceitáveis (condições iniciais de ordem fracionária) (Diethelm, 2010); ao contrário da representação de Caputo, as condições iniciais são expressas em termos de derivadas de ordem inteira com significado físico (Diethelm et al., 2005). Esta definição é usada, principalmente, para incluir efeitos de memória (Gómez-Aguilar et al., 2015). Diante de tantos cuidados referentes a utilização do cálculo fracionário, nesta seção será realizada a modelagem fracionária de

modelos cujas soluções foram exibidas sem considerar a correta dimensão da equação quando há a troca da ordem da derivada inteira pela não inteira.

A modelagem fracionária realizada em diversos trabalhos consiste em substituir a ordem da derivada inteira pela derivada fracionária, sem considerar a questão dimensional dos modelos, como por exemplo, os trabalhos de Mainardi (1996); El-Sayed et al. (2007); Camargo (2009); Mainardi (2010); Grigoletto & Oliveira (2013); Camargo & Oliveira (2015); Kuroda (2016); Kuroda et al. (2017b); D'Ovidio et al. (2018); Veeresha et al. (2019b); Oliveira et al. (2019); Sólis-Péres et al. (2019). Pode-se ver, no decorrer deste capítulo, que existem diferentes maneiras de se realizar a modelagem fracionária tratando a questão dimensional, coincidindo com os resultados obtidos em modelos cuja dimensão não foi considerada, havendo apenas alterações nos valores dos parâmetros do modelo.

Note que o operador diferencial, $\frac{d}{dt}$ tem dimensão³ t^{-1} e quando realizada a modelagem fracionária $\frac{d}{dt} \rightarrow \frac{d^\beta}{dt^\beta}$ sua dimensão passa a ser $\left[\frac{d^\beta}{dt^\beta}\right] = t^{-\beta}$, o que pode tornar imprecisa a descrição do modelo, caso as constantes envolvidas já tenham sua unidade de medida fixa.

Assim, Gómez-Aguilar et al. (2012) propõem um procedimento alternativo simples para a construção da equação diferencial fracionária, introduzindo um novo parâmetro τ com $0 < \beta \leq 1$ da seguinte maneira,

$$\frac{d}{dt} \rightarrow \frac{1}{\tau^{1-\beta}} \frac{d^\beta}{dt^\beta}. \quad (19)$$

Desta forma, a equação (19) é dimensionalmente consistente, se e somente se, o novo parâmetro τ , tem dimensão de tempo $[\tau] = t$. Assim, $\left[\frac{1}{\tau^{1-\beta}} \frac{d^\beta}{dt^\beta}\right]$ passa a ser uma derivada no tempo no sentido usual, cuja dimensão é t^{-1} .

Assim, para $n - 1 < \beta \leq n$ com $n \in \mathbb{N}$, temos a seguinte modelagem fracionária com correção dimensional,

³ t simboliza o tempo referente a unidade de medida utilizada em modelos, podendo ser segundos, dias, horas, dentre outros.

$$\frac{d^n}{dt^n} \rightarrow \frac{1}{\tau^{n-\beta}} \frac{d^\beta}{dt^\beta}. \quad (20)$$

Para analisar o comportamento dinâmico de um sistema fracionário é necessário usar uma definição apropriada de derivada fracionária. De fato, a definição da derivada de ordem fracionária não é única como já foi visto. No caso de Caputo, a derivada de uma constante é zero e a transformada de Laplace da derivada de Caputo depende de condições iniciais dadas em termos das derivadas de ordem inteira da função, que são fisicamente interpretáveis, o mesmo não ocorre com a derivada de Riemann-Liouville. Por estes motivos, a derivada de Caputo será utilizada nos modelos a seguir, levando-se em conta a correção dimensional dada em (20) (Gómez-Aguilar et al., 2012).

3.1.1 Modelo Malthusiano

A forma mais simples de representar o processo de dinâmica populacional é pelo modelo proposto por Thomas Robert Malthus, no qual é assumido que a probabilidade da população se reproduzir ou morrer permanece constante (Seti et al., 1999).

$$\frac{dN(t)}{dt} = (\gamma - \delta)N(t), \quad (21)$$

sendo $N(t)$ a população de indivíduos no instante t , γ taxa de natalidade e δ a taxa de mortalidade.

Em nossas aplicações utilizamos modelos matemáticos a fim de descrever o crescimento de células tumorais, neste caso, as constantes utilizadas nos modelos de Malthus, logístico e Gompertz serão positivas, ou seja, a taxa de natalidade será maior que a taxa de mortalidade. Assim, assumindo $r = (\gamma - \delta) > 0$,

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t). \quad (22)$$

A solução do modelo (22), obtida via separação de variáveis, é dada

por

$$N(t) = e^{rt} N(0), \quad (23)$$

sendo $N(0)$ o tamanho inicial do tumor.

A partir do modelo de crescimento tumoral de Malthus na equação (22), iremos utilizar a derivada fracionária segundo Caputo nesta equação, sendo $0 < \beta \leq 1$ a ordem da derivada (consequentemente $n = 1$) e τ o parâmetro de correção referente a dimensão da equação. Assim,

$$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} \frac{d^\beta N(t)}{dt^\beta} = \frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_C D^\beta N(t)] = rN(t). \quad (24)$$

Sendo $F(s)$ a transformada de Laplace de $N(t)$, temos

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

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

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

Note que a solução analítica do modelo de Malthus (22) depende de dois parâmetros, β e τ . Assim Gómez-Aguilar et al. (2012, 2013, 2015), Tavoni (2019) e Cardoso (2019) propõem a seguinte substituição $\tau = \frac{\beta}{r}$, com o intuito da

solução analítica do modelo apresentar apenas um parâmetro, a ordem da derivada fracionária (β). Como $0 < \beta \leq 1$, temos que $0 < \tau \leq \frac{1}{r}$. Daí,

$$\begin{aligned}
 N(t) &= N(0)E_{\beta}(r\tau^{1-\beta}t^{\beta}) \\
 &= N(0)E_{\beta}\left(\frac{r^{1-\beta}}{r^{-\beta}}\tau^{1-\beta}t^{\beta}\right) \\
 &= N(0)E_{\beta}\left(r^{1-\beta}\tau^{1-\beta}\frac{t^{\beta}}{r^{-\beta}}\right) \\
 &= N(0)E_{\beta}((r\tau)^{1-\beta}r^{\beta}t^{\beta}) \\
 &= N(0)E_{\beta}(\beta^{1-\beta}(rt)^{\beta}).
 \end{aligned}$$

Assim, uma solução fracionária alternativa, com dimensão corrigida do modelo de Malthus (24) dependendo apenas do valor da derivada β é

$$N(t) = N(0)E_{\beta}(\beta^{1-\beta}(rt)^{\beta}). \quad (25)$$

Quando $\beta = 1$, recuperamos a solução de ordem inteira do modelo, ou seja,

$$N(t) = N(0)E_{\beta}(\beta^{1-\beta}(rt)^{\beta}) = N(0)e^{rt}.$$

Note que o comportamento descrito na Figura⁴ 1 é controverso com trabalhos vistos referente ao modelo fracionário de Malthus, o que seria, até então, um comportamento inesperado (menor ordem da derivada, implica no maior o crescimento da curva) (Camargo & Oliveira, 2015; Kuroda, 2016; Kuroda et al., 2017b), se torna condizente com as pesquisas feitas com a maior parte dos modelos do cálculo fracionário, ou seja, quanto menor a ordem de derivada, menor será o crescimento. Veja que para $\beta = 0,9$ ainda está com crescimento mais elevado do que a ordem inteira $\beta = 1,0$, mas com o passar do tempo a curva de ordem inteira tende a crescer

⁴Vale destacar que todos gráficos foram criados pelo autor, com exceção da Figura 14 retirado de (Loizides et al., 2015). Maiores informações sobre os programas e métodos utilizados estão descritos na Seção 5.5.

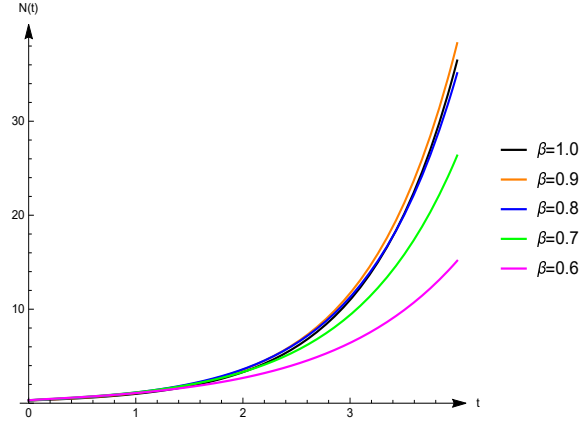


Figura 1: Solução da equação fracionária de Malthus (25) para vários valores de β .

mais rápido (Figura 2). Podemos notar também, que nas proximidades do instante inicial, todas as curvas de $\beta < 1$ tem crescimento mais elevado (Figura 2).

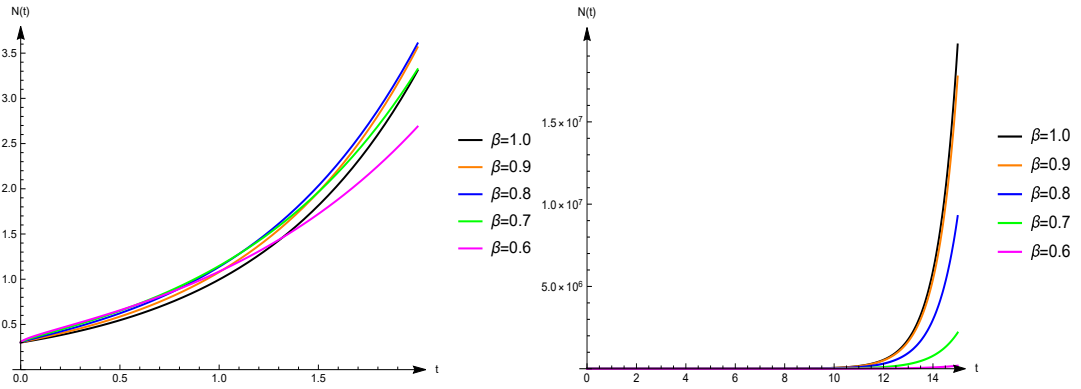


Figura 2: Solução da equação fracionária de Malthus (25) para $0 \leq t \leq 2$ e $0 \leq t \leq 15$, respectivamente.

Podemos escrever a equação de Malthus (24) de tal maneira que o parâmetro de correção dimensional esteja incluído implicitamente nas constantes do modelo, ou seja,

$$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_CD^\beta N(t)] = rN(t) \Leftrightarrow {}_CD^\beta N(t) = \beta^{1-\beta} r^\beta N(t). \quad (26)$$

Vejam os,

$$\mathcal{L} [{}_CD^\beta N(t)] = \mathcal{L} [\beta^{1-\beta} r^\beta N(t)]$$

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

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

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

$$\mathcal{L}^{-1}[F(s)] = N(0) \mathcal{L}^{-1} \left[\frac{s^{\beta-1}}{s^\beta - \beta^{1-\beta} r^\beta} \right]$$

$$N(t) = N(0) E_\beta(\beta^{1-\beta} r^\beta t^\beta)$$

$$N(t) = N(0) E_\beta(\beta^{1-\beta} (rt)^\beta).$$

Teorema 2 *Seja $\frac{1}{\tau^{n-\beta}} [{}_CD^\beta N(t)] = \pm a^n N(t)$, com $n \in \mathbb{N}$, tal que $n-1 < \beta \leq n$ e $a \in \mathbb{N}^*$, sujeito às condições iniciais, $N(0) = N_0$ e $N^{(m-1)}(0) = 0$, com $m = 2, \dots, n$. A solução da equação fracionária é da forma $N(t) = N_0 E_{n\beta} (\pm \beta^{n(1-\beta)} (at)^{n\beta})$, com $0 < \tau \leq \frac{1}{a}$ e $0 < \beta \leq 1$.*

De fato, aplicando a transformada de Laplace,

$$\begin{aligned}
\frac{1}{\tau^{n-\beta}} [{}_C D^\beta N(t)] &= \pm a^n N(t) \\
\frac{1}{\tau^{n(1-\beta)}} [{}_C D^{n\beta} N(t)] &= \pm a^n N(t), \quad 0 < \beta \leq 1, \\
\frac{1}{\tau^{n(1-\beta)}} \mathcal{L} [{}_C D^{n\beta} N(t)] &= \pm \mathcal{L} [a^n N(t)] \\
\frac{1}{\tau^{n(1-\beta)}} [s^{n\beta} F(s) - s^{n\beta-1} N(0)] &= \pm a^n F(s) \\
s^{n\beta} F(s) - s^{n\beta-1} N_0 &= \pm \tau^{n(1-\beta)} a^n F(s) \\
[s^{n\beta} \mp a^n \tau^{n(1-\beta)}] F(s) &= s^{n\beta-1} N_0 \\
F(s) &= \frac{s^{n\beta-1} N_0}{s^{n\beta} \mp a^n \tau^{n(1-\beta)}}
\end{aligned}$$

A partir da transformada de Laplace inversa,

$$\begin{aligned}
\mathcal{L}^{-1}[F(s)] &= N_0 \mathcal{L}^{-1} \left[\frac{s^{n\beta-1}}{s^{n\beta} \mp a^n \tau^{n(1-\beta)}} \right] \\
N(t) &= N_0 E_{n\beta} (\pm a^n \tau^{n(1-\beta)} t^{n\beta}), \quad \beta = a\tau, \quad 0 < \tau \leq \frac{1}{a} \\
N(t) &= N_0 E_{n\beta} \left(\pm \frac{a^{n(1-\beta)}}{a^{-n\beta}} \tau^{n(1-\beta)} t^{n\beta} \right) \\
N(t) &= N_0 E_{n\beta} (\pm (a\tau)^{n(1-\beta)} a^{n\beta} t^{n\beta}) \\
N(t) &= N_0 E_{n\beta} (\pm \beta^{n(1-\beta)} (at)^{n\beta}).
\end{aligned}$$

Consequentemente, podemos reescrever a equação da seguinte maneira,

$$\frac{1}{\tau^{n-\beta}} [{}_C D^\beta N(t)] = \pm a^n N(t) \quad \Leftrightarrow \quad {}_C D^{n\beta} N(t) = \pm \beta^{n(1-\beta)} a^{n\beta} N(t). \quad (27)$$

Veremos que o Teorema 2 pode ser utilizado no modelo do oscilador harmônico a seguir.

3.1.2 Oscilador Harmônico

Segundo Aguiar & Guedes (2013), dentre todos os sistemas físicos caracterizados por algum tipo de oscilação, o oscilador harmônico simples (OHS) é, sem dúvida, o caso mais estudado, pois em primeira aproximação, considerando pequenas amplitudes de oscilação, todo sistema oscilatório pode ser aproximado por um OHS, o qual, segundo evidências históricas, é estudado desde o século XVIII (Bassalo & Cattani, 2009). Provavelmente, o físico e matemático suíço Leonhard Euler foi o primeiro cientista a estudar o OHS, quando resolveu a equação diferencial de movimento, utilizando um método numérico conhecido como Método das Quadraturas, em um trabalho estritamente matemático. Após os estudos puramente matemáticos de Euler, o OHS se tornou um dos maiores objetos de estudo dos pontos de vista físico e matemático, embora saibamos que todo sistema físico real tem dissipação (sistemas não conservativos), como por exemplo, o oscilador harmônico amortecido (OHA) (Aguiar & Guedes, 2013).

Seja ω^2 constante positiva igual a $\frac{k}{m}$ (constante elástica sobre a massa) e considerando que não há atritos nem forças externas atuando sobre o sistema, temos (Rodrigues & Oliveira, 2015; Gómez-Aguilar et al., 2012; Kuroda et al., 2015)

$$\frac{d^2x(t)}{dt^2} + \omega^2x(t) = 0. \quad (28)$$

Temos que a solução para este modelo, sendo $x(0)$ a posição inicial, é dada por (Gómez-Aguilar et al., 2012)

$$x(t) = x(0) \cos(\omega t). \quad (29)$$

A partir da equação (28), iremos utilizar a derivada fracionária de Caputo para $1 < \beta \leq 2$ e τ o parâmetro de correção referente a dimensão da equação. Desta forma, τ tem dimensão de tempo $[\tau] = t$ e $\left[\frac{d^\beta}{dt^\beta} \right] = t^{-\beta}$. Assim, $\left[\frac{1}{\tau^{2-\beta}} \frac{d^\beta}{dt^\beta} \right]$ passa a ser uma derivada no tempo no sentido usual, cuja dimensão é t^{-2} . Podemos então realizar a seguinte modelagem fracionária,

$$\frac{d^2}{dt^2} \rightarrow \frac{1}{\tau^{2-\beta}} \frac{d^\beta}{dt^\beta}. \quad (30)$$

Logo, pela equação (20), a equação do oscilador harmônico fracionário será,

$$\frac{1}{\tau^{2-\beta}} \frac{d^\beta x(t)}{dt^\beta} + \omega^2 x(t) = 0 \Leftrightarrow \frac{1}{\tau^{2-\beta}} [{}_C D^\beta x(t)] + \omega^2 x(t) = 0. \quad (31)$$

Considerando $0 < \beta \leq 1$, podemos reescrever a equação (31) da seguinte maneira,

$$\frac{1}{\tau^{2(1-\beta)}} [{}_C D^{2\beta} x(t)] + \omega^2 x(t) = 0. \quad (32)$$

Sujeito as condições iniciais $x(0) = x_0$ e $x'(0) = 0$, pelo Teorema 2, temos que a solução da equação (32) é:

$$x(t) = x_0 E_{2\beta} \left(-\beta^{2(1-\beta)} (\omega t)^{2\beta} \right). \quad (33)$$

Consequentemente, podemos reescrever a equação do oscilador harmônico fracionário da seguinte maneira, sem erro dimensional,

$$\frac{1}{\tau^{2(1-\beta)}} [{}_C D^{2\beta} x(t)] = -\omega^2 x(t) \Leftrightarrow {}_C D^{2\beta} x(t) = -\beta^{2(1-\beta)} \omega^{2\beta} x(t). \quad (34)$$

Quando $\beta = 1$, recuperamos a solução de ordem inteira do modelo (Gómez-Aguilar et al., 2012), ou seja,

$$x(t) = x_0 E_{2\beta} \left(-\beta^{2(1-\beta)} (\omega t)^{2\beta} \right) = x_0 \cos(\omega t).$$

A solução completa da equação (33) é apresentada no APÊNDICE B.

Portanto, percebe-se que ao utilizarmos a derivada fracionária na equação do oscilador harmônico simples (sem atritos ou forças externas) obtemos uma equação que, de acordo com a ordem da derivada, retratará alterações no amortecimento e frequência do oscilador, permitindo descrever este fenômeno de maneira mais realista (Kuroda et al., 2015).

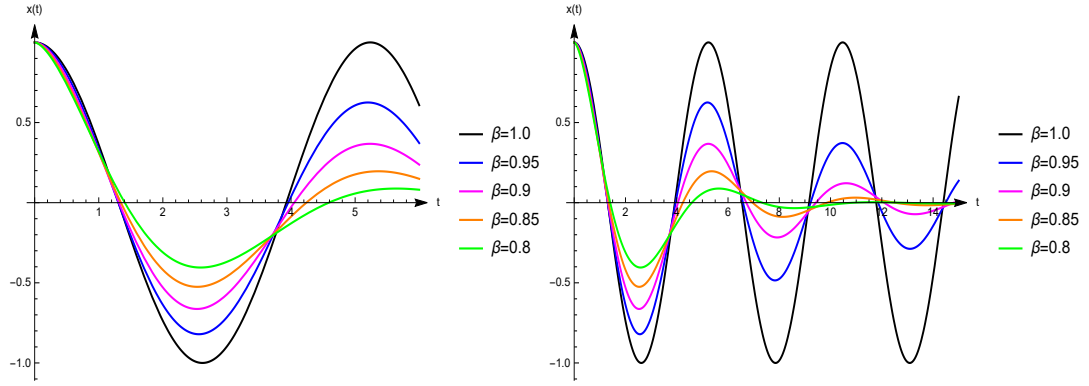


Figura 3: Solução da equação fracionária do oscilador harmônico (32) até o instante $t = 6$ s e $t = 15$ s.

3.1.3 Equação Logística

Considere a equação logística obtida por P. F. Verhulst (Seti et al., 1999):

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t) \left[1 - \frac{N(t)}{K} \right], \quad (35)$$

sendo $N(t)$ o número de indivíduos de uma população, K a capacidade de suporte e $r > 0$ a taxa de crescimento.

A solução para esta equação quando $K = 1$ (sem perda de generalidade) é da forma

$$N(t) = \frac{1}{1 + \left[\frac{1}{N(0)} - 1 \right] e^{-rt}}. \quad (36)$$

Antes de realizarmos a modelagem fracionária na equação logística, vamos considerar a seguinte mudança de variável $v(t) = \frac{1}{N(t)} \Rightarrow v'(t) = -N^{-2}(t)N'(t)$, uma vez que não é possível encontrar a solução analítica, via transformada de Laplace, em modelos não lineares. Multiplicando a equação (35) por $-N^{-2}(t)$ temos,

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

ou seja,

$$\frac{dv(t)}{dt} = r[1 - v(t)]. \quad (37)$$

Realizando a modelagem fracionária (20) segundo Caputo, com $0 < \beta \leq 1$, na equação (37),

$$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_CD^\beta v(t)] = r[1 - v(t)]. \quad (38)$$

Sendo $V(s)$ a transformada de Laplace de $v(t)$, ou seja $V(s) = \mathcal{L}[v(t)]$, temos

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

Sabe-se que, vide Apêndice A,

$$\mathcal{L}[E_\alpha(\lambda t^\alpha)] = \frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha - \lambda}, \quad (39)$$

e

$$\mathcal{L}[t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(\lambda t^\alpha)] = \frac{s^{\alpha-\beta}}{s^\alpha - \lambda}. \quad (40)$$

Assim,

$$v(t) = r\tau^{1-\beta} t^\beta E_{\beta,\beta+1}(-r\tau^{1-\beta} t^\beta) + v(0) E_\beta(-r\tau^{1-\beta} t^\beta).$$

Utilizando a relação,

$$E_{\alpha,\alpha+1}(-z^\alpha) = \frac{1 - E_\alpha(-z^\alpha)}{z^\alpha}. \quad (41)$$

Temos que,

$$v(t) = r\tau^{1-\beta}t^\beta \frac{1 - E_\beta(-r\tau^{1-\beta}t^\beta)}{r\tau^{1-\beta}t^\beta} + v(0)E_\beta(-r\tau^{1-\beta}t^\beta).$$

$$v(t) = 1 - E_\beta(-r\tau^{1-\beta}t^\beta) + v(0)E_\beta(-r\tau^{1-\beta}t^\beta)$$

$$v(t) = 1 + E_\beta(-r\tau^{1-\beta}t^\beta)[v(0) - 1].$$

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

$$N(t) = \frac{1}{1 + \left[\frac{1}{N(0)} - 1 \right] E_\beta(-r\tau^{1-\beta}t^\beta)}, \quad \beta = r\tau, \quad 0 < \tau \leq \frac{1}{r}. \quad (42)$$

$$N(t) = \frac{1}{1 + \left[\frac{1}{N(0)} - 1 \right] E_\beta(-\beta^{1-\beta}(rt)^\beta)}. \quad (43)$$

Consequentemente, podemos reescrever a equação logística fracionária da seguinte maneira sem erro dimensional.

$$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_CD^\beta N(t)] = rN(t)[1 - N(t)] \Leftrightarrow {}_CD^\beta N(t) = \beta^{1-\beta}r^\beta N(t)[1 - N(t)]. \quad (44)$$

É importante mencionar que a equação (43) não representa a solução da equação logística fracionária,

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

e sim a equação logística linearizada, equação (38). Embora sejam similares, elas não coincidem sempre, uma vez que em geral não é válida a regra da cadeia para a derivada fracionária (Cardoso & Camargo, 2015). Por outro lado, observa-se que

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

recuperando a solução da equação logística de ordem inteira.

Note pela Figura 4 quando $\beta = 1$, isto é, derivada de ordem inteira, temos a população convergindo rapidamente para seu tamanho máximo, no entanto, quando consideramos a derivada fracionária no modelo, ao diminuir a ordem da derivada o crescimento populacional converge para a capacidade de suporte mais lentamente. Com o passar do tempo, observa-se que as populações tendem a atingir a capacidade de suporte.

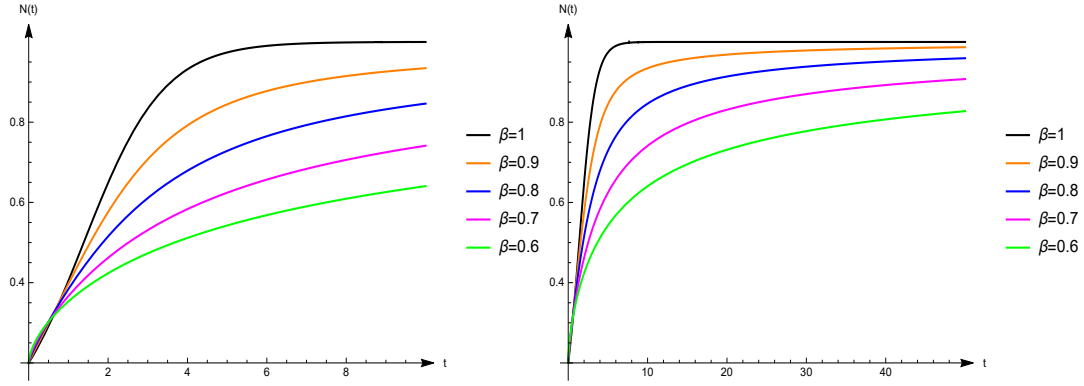


Figura 4: Solução da equação logística fracionária (43) para $0 \leq t \leq 10$ e $0 \leq t \leq 50$, respectivamente.

3.1.4 Modelo de Gompertz

A equação diferencial de Gompertz é dada por (Tjorve & Tjorve, 2017; Sólis-Péres et al., 2019),

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t) \ln \left(\frac{k}{N(t)} \right), \quad (45)$$

sendo $N(t)$ o tamanho populacional, $r > 0$ a taxa intrínseca de crescimento e k a capacidade de suporte.

Sujeito a condição inicial $N(0) = N_0$, a solução para o modelo de Gompertz é dada por

$$N(t) = ke^{-\ln\left(\frac{k}{N_0}\right)e^{-rt}}. \quad (46)$$

Assim como a equação logística, o modelo de Gompertz é não linear. Logo, não é possível encontrar a solução via transformada de Laplace quando realizada a modelagem fracionária.

Seja $G(t) = \ln(k) - \ln(N)$, temos

$$\frac{dG(t)}{dt} = -rG(t), \quad (47)$$

com $G(0) = \ln\left(\frac{k}{N_0}\right)$.

Realizando a modelagem fracionária (20), com $0 < \beta \leq 1$, na equação (47),

$$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_CD^\beta G(t)] = -rG(t), \quad (48)$$

com $G(0) = \ln\left(\frac{k}{N_0}\right)$.

Usando o Teorema 2, a solução do modelo (48) é da forma

$$G(t) = G(0)E_\beta(-\beta^{1-\beta}(rt)^\beta). \quad (49)$$

Fazendo a mudança de variável $G(t) = \ln(k) - \ln(N)$, segue que

$$N(t) = ke^{-\ln\left(\frac{k}{N_0}\right)E_\beta(-\beta^{1-\beta}(rt)^\beta)}. \quad (50)$$

Note que quando $\beta = 1$, recuperamos a solução analítica clássica do modelo (46).

Consequentemente, podemos reescrever o modelo de Gompertz fracionário da seguinte maneira sem erro de dimensão.

$$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_CD^\beta N(t)] = rN(t) \ln\left(\frac{k}{N(t)}\right) \leftrightarrow {}_CD^\beta N(t) = \beta^{1-\beta}r^\beta N(t) \ln\left(\frac{k}{N(t)}\right). \quad (51)$$

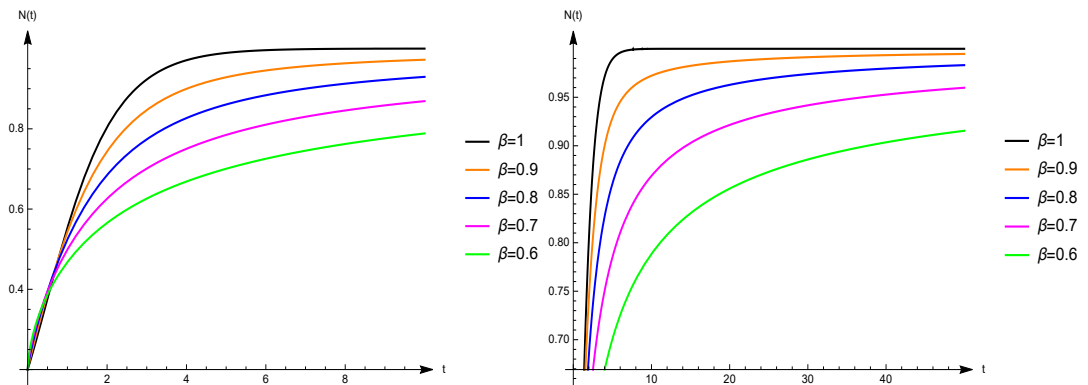


Figura 5: Solução do modelo de Gompertz fracionária (50) para $0 \leq t \leq 10$ e $0 \leq t \leq 50$, respectivamente.

O comportamento do modelo de Gompertz, Figura 5, se assemelha com a solução obtida por Malthus, Figura 4, quando $\beta = 1$ a população converge rapidamente para seu tamanho máximo, no entanto, quando consideramos a derivada fracionária no modelo, ao diminuir a ordem da derivada o crescimento populacional converge para a capacidade de suporte mais lentamente.

Assim como no modelo logístico, é importante mencionar que a equação (50) não representa a solução do modelo de Gompertz fracionária,

$$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_C D^\beta N(t)] = rN(t) \ln \left(\frac{k}{N(t)} \right),$$

e sim o modelo de Gompertz linearizado, equação (48). Embora sejam similares, elas não coincidem sempre, uma vez que em geral não é válida a regra da cadeia para a derivada fracionária (Cardoso & Camargo, 2015).

A vantagem de linearizar é poder encontrar um possível valor de τ para utilizar a modelagem fracionária de alguns modelos que não conseguimos encontrar a solução via transformada de Laplace.

3.1.5 A Escolha do Parâmetro “ τ ”

Na seção anterior realizamos a modelagem fracionária de Caputo, com o parâmetro τ em quatro modelos: modelo de Malthus (22), oscilador harmônico (28), modelo logístico (35) e no modelo de Gompertz (45). Em cada modelo foi sugerido um valor de τ , em função de β , a partir do momento em que encontramos a solução da equação via transformada de Laplace. No modelo logístico e de Gompertz, foi sugerida a linearização das equações, para assim encontrar uma solução da equação linearizada e um possível valor para τ .

Note que em alguns casos, o desafio passa ser em encontrar o valor do parâmetro τ . No entanto, esse novo parâmetro na modelagem fracionária nos abre novos horizontes sobre diferentes modelagens sem erros de dimensão se tratando do mesmo modelo. Por exemplo, referente ao modelo malthusiano (24),

$$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_CD^\beta N(t)] = rN(t), \quad (52)$$

quando tomado $0 < \tau \leq \frac{1}{r}$ podemos reescrever o modelo da seguinte maneira, como já foi visto:

$${}_CD^\beta N(t) = \beta^{1-\beta} r^\beta N(t).$$

Note que a nova modelagem vai depender apenas do parâmetro β uma vez que tomamos $\beta = r\tau$.

Agora, seja $\tau = \frac{1}{r}$ (como a dimensão de $[\tau] = t$, assume-se que $\tau = \frac{1}{r}$, uma vez que $[r]$ tem dimensão t^{-1}) no modelo (52), podemos reescrever esta equação da seguinte maneira,

$$\begin{aligned} \frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_CD^\beta N(t)] &= rN(t) \\ {}_CD^\beta N(t) &= \tau^{1-\beta} rN(t) \\ {}_CD^\beta N(t) &= \left(\frac{1}{r}\right)^{1-\beta} rN(t) \\ {}_CD^\beta N(t) &= \left(\frac{r}{r^{1-\beta}}\right) N(t) \\ {}_CD^\beta N(t) &= \left(\frac{r}{r \cdot r^{-\beta}}\right) N(t) \\ {}_CD^\beta N(t) &= r^\beta N(t). \end{aligned}$$

Esta modelagem foi utilizada para analisar o método da transformada diferencial generalizada com multi-passos no modelo malthusiano (64), como pode ser visto na Seção 3.2.

Para $\tau = \frac{1}{r}$, temos que

$$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_CD^\beta N(t)] = rN(t) \Leftrightarrow {}_CD^\beta N(t) = r^\beta N(t). \quad (53)$$

Note pela Figura 6, que ambas soluções de (53) coincidem. Além disso, o comportamento inesperado visto em Kuroda et al. (2017b) é descrito, ou seja,

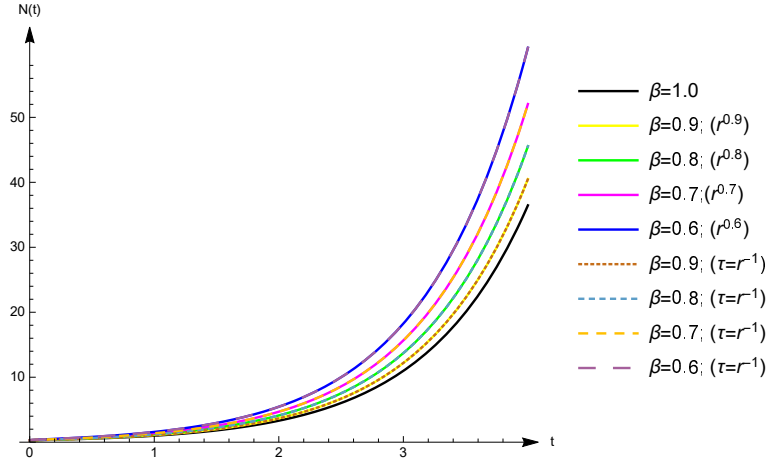


Figura 6: Solução das diferentes modelagens no modelo Malthusiano (53). Sendo as linhas contínuas referentes ao parâmetro r^β e as tracejadas quando assumimos que $\tau = \frac{1}{r}$.

quanto menor a ordem da derivada maior será o crescimento populacional. Situação contrária quando tomamos $\beta = r\tau$, Figura 2.

A modelagem feita anteriormente, equação (53), é a mesma utilizada por Kuroda et al. (2019) para analisar o método MSGDTM e na proposta por Rodrigues & Oliveira (2015) na equação do oscilador harmônico (31), quando substitui ω^2 por ω^β , com $1 < \beta \leq 2$ e $\tau = \frac{1}{\omega}$. Vejamos,

$$\begin{aligned} \frac{1}{\tau^{2-\beta}} [{}_C D^\beta x(t)] &= \omega^2 x(t) \\ {}_C D^\beta x(t) &= \tau^{2-\beta} \omega^2 x(t) \\ {}_C D^\beta x(t) &= \left(\frac{1}{\omega}\right)^{2-\beta} \omega^2 x(t) \\ {}_C D^\beta x(t) &= \omega^\beta x(t). \end{aligned}$$

Nota-se a extrema importância desta nova modelagem fracionária dependendo do valor de τ (imposta para a correção dimensional, não analisada até o momento), que, apesar de ser mais um parâmetro introduzido no modelo, podemos descrever diversas soluções e aproximar essas curvas aos dados reais (como será visto

no Capítulo 5, onde apresentamos as aplicações). A grande dificuldade está em escolher qual valor de τ será utilizado no modelo. Em alguns casos se faz necessário escolher aquele em que a curva se ajusta melhor aos dados reais. Para modelos mais complexos se faz necessário a utilização de métodos computacionais para encontrar a solução fracionária, como por exemplo, o método de Grünwald-Letnikov descrito no próximo Capítulo.

Podemos fazer algumas sugestões referentes ao valor de τ , Tabela 1, de tal maneira que esta equação dependa apenas do valor da ordem da derivada fracionária. Assim, uma maneira de se corrigir o erro dimensional é elevar a β nos parâmetros do modelo, como visto em (53).

A Tabela 1 contém os modelos de Malthus (M), oscilador harmônico (OH), logístico (L), Gompertz (G) e o modelo de von Bertalanffy (V) juntamente com algumas sugestões para o valor de τ em cada equação e sua respectiva modelagem para o valor do parâmetro escolhido (τ). Encontra-se também alguns trabalhos em que o valor do parâmetro foi utilizado, mesmo que implicitamente⁵.

Com o objetivo de encontrar soluções de equações diferenciais fracionárias via métodos computacionais, vale ressaltar a importância de se escolher qual o método utilizar quando se refere a modelagem fracionária. A seguir será descrito o método MSGDTM, que se faz inaplicável por tratar a modelagem fracionária como um operador local.

No Capítulo referente as infecções por papilomavírus humano (HPV 16) administrados em camundongos, utilizaremos os três tipos de modelagem fracionária de Caputo vistos nessa seção, e exibiremos a melhor aproximação aos dados reais.

⁵Modelagem utilizada sem citar o valor do parâmetro τ .

Tabela 1: Modelagem para diferentes valores de τ .

Modelo	Equação	τ	Modelagem	Referência
M	$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_C D^\beta N(t)] = rN(t)$	$\tau = \frac{\beta}{r}$	${}_C D^\beta N(t) = \beta^{1-\beta} r^\beta N(t)$	-
M	$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_C D^\beta N(t)] = rN(t)$	$\tau = \frac{1}{r}$	${}_C D^\beta N(t) = r^\beta N(t)$	(West, 2015; Kuroda et al., 2019)
OH	$\frac{1}{\tau^{2-\beta}} [{}_C D^\beta x(t)] = -\omega^2 x(t)$	$\tau = \frac{\beta}{\omega}$	${}_C D^{2\beta} x(t) = -\beta^{2(1-\beta)} \omega^{2\beta} x(t)$	(Gómez-Aguilar et al., 2012)
OH	$\frac{1}{\tau^{2-\beta}} [{}_C D^\beta x(t)] = -\omega^2 x(t)$	$\tau = \frac{1}{\omega}$	${}_C D^\beta x(t) = -\omega^\beta x(t)$	(Rodrigues & Oliveira, 2015)
L	$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_C D^\beta N(t)] = rN(t)[1 - N(t)]$	$\tau = \frac{\beta}{r}$	${}_C D^\beta N(t) = \beta^{1-\beta} r^\beta N(t)[1 - N(t)]$	-
L	$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_C D^\beta N(t)] = rN(t)[1 - N(t)]$	$\tau = \frac{1}{r}$	${}_C D^\beta N(t) = r^\beta N(t)[1 - N(t)]$	(Ortigueira & Bengochea, 2017)
G	$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_C D^\beta N(t)] = rN(t) \ln\left(\frac{k}{N(t)}\right)$	$\tau = \frac{\beta}{r}$	${}_C D^\beta N(t) = \beta^{1-\beta} r^\beta N(t) \ln\left(\frac{k}{N(t)}\right)$	-
G	$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_C D^\beta N(t)] = rN(t) \ln\left(\frac{k}{N(t)}\right)$	$\tau = \frac{1}{r}$	${}_C D^\beta N(t) = r^\beta N(t) \ln\left(\frac{k}{N(t)}\right)$	-
V	$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} [{}_C D^\beta V(t)] = aV(t)^{\frac{2}{3}} - bV(t)$	$\tau = \frac{3\beta}{b}$	-	(Tavoni, 2019)

3.2 Análise do Método Multi-Passos com Transformada Diferencial Generalizada na Modelagem Fracionária

Esta seção é baseada no artigo de Kuroda et al. (2019), em que é apresentada uma análise crítica de uma técnica numérica que tem sido usada na resolução de equações diferenciais de ordem fracionária com derivadas de Caputo. Trata-se do método multi-passos com transformada diferencial generalizada. Verifica-se que a versão do método disponível na literatura produz soluções equivocadas a partir do segundo passo, isto é mostrado em aplicações aos modelos de Malthus e de Riccati. O problema é explicado em termos da não localidade da derivada de Caputo e das propriedades da transformada diferencial generalizada.

Considerando uma equação diferencial que descreve um fenômeno, uma maneira comum de usar a modelagem fracionária é substituir as derivadas de ordem inteira por derivadas de ordem não inteira, geralmente com ordem menor que ou igual à ordem das derivadas originais, de modo que a solução do problema original possa ser recuperada como um caso particular (Camargo & Oliveira, 2015; Kuroda et al., 2017b). Assim, o principal desafio passa ser buscar técnicas de resolução das equações, por exemplo, se tratando de equações lineares de ordem fracionárias, podemos utilizar a metodologia da transformada de Laplace. Deve-se notar que há limitações na utilização dessa metodologia, para modelos são não lineares, que são resolvidas via métodos numéricos, em geral. Entre estes está o método multi-passos com transformada diferencial generalizada.

O método MSGDTM foi utilizado para investigar um modelo de abandono do tabagismo, incluindo comparações com método de Runge-Kutta clássico no caso de derivadas de ordem inteira (Erturk et al., 2012). Aplicado também num modelo epidemiológico para vírus de computador de (Handam & Freihat, 2015), no estudo da co-infecção por HIV e malária (Ebenezer et al., 2015) e no tratamento de dinâmica tumoral (Arshad et al., 2015). Em relação com as soluções do sistema Chua, os autores destacaram que o método tem a vantagem de fornecer uma forma analítica aproximada da solução dentro de cada sub-intervalo de tempo (Freihat & Momani, 2012).

É importante salientar que uma série de aplicações do método têm sido reportadas, antes da sua validade ter sido rigorosamente verificada. Neste sentido, Momenzadeh & Sarv Ahrabi (2017) apontaram problemas no MSGDTM. A questão é que existe grande risco ao estender a validade, à modelagem de ordem não inteira, dos métodos numéricos demonstrados apenas para equações diferenciais de ordem inteira. De um lado, o método da transformada diferencial pode ser generalizado para derivadas de ordem fracionária, do outro lado, o método multi-passos, válido para ordem inteira, mas não se estende de forma automática para o caso fracionário. A não localidade da derivada fracionária e as propriedades da transformada diferencial

generalizada devem ser consideradas, uma vez que a derivada fracionária de Caputo é definida em termos de uma integral (Camargo & Oliveira, 2015). Com o intuito de esclarecer a situação, o referido trabalho traz uma análise detalhada do MSGDTM. A análise utiliza uma série de resultados numéricos para os modelos de Malthus e de Riccati (Momenzadeh & Sarv Ahrabi, 2017).

3.2.1 Método da Transformada Diferencial: Extensão e Generalização

O DTM (método da transformada diferencial) permite resolver uma grande variedade de equações diferenciais de ordem inteira Kanth & Aruna (2009); Odibat (2008); Soltanalizadeh (2011). A transformada diferencial converte cada função (derivável infinitas vezes) na sequência dos seus coeficientes de Taylor. O DTM converte a equação diferencial num sistema de equações algébricas para os termos da transformada. Então, a solução é dada por uma série de Taylor, cujo raio de convergência pode ser finito ou infinito. A avaliação numérica da série também pode apresentar instabilidade numérica, limitando mais o intervalo de resolução da equação.

Uma maneira de ampliar o intervalo de resolução de equações diferenciais de ordem inteira, é aplicar o DTM e utilizar multi-passos, ou seja, uma sequência de intervalos. Isto define o método MSDTM (método multi-passos da transformada diferencial). Em cada passo, a condição inicial é dada pelos valores finais da solução do passo anterior. Além disso, o tamanho de cada intervalo deve ser menor que o raio de convergência da série de Taylor.

Para resolver equações diferenciais fracionárias com derivada de Caputo de ordem β , o DTM é generalizado, dando lugar ao GDTM (método da transformada diferencial generalizada). A transformada diferencial generalizada de cada função é dada pela sequência dos coeficientes de uma série de potências da mesma, em que os expoentes são múltiplos inteiros não negativos da ordem da derivada β . Novamente, o intervalo de resolução pode ser limitado pelo raio de convergência da série ou por instabilidades numéricas.

Para estender o intervalo de resolução do GDTM, tem sido utilizado o MSGDTM Kuroda et al. (2017a); Kuroda (2016); Odibat et al. (2010). A ideia é a mesma do MSDTM, mas cada passo utiliza o GDTM. Como comentado antes, esta extensão deve ser verificada e analisada rigorosamente.

A seguir, com o objetivo de contribuir para a modelagem fracionária, são descritos detalhadamente apenas o GDTM e o MSGDTM.

3.2.2 Método da Transformada Diferencial Generalizada

Segundo Kuroda (2016); Odibat et al. (2010, 2008), a técnica da transformada diferencial é um dos métodos numérico-analíticos para equações diferenciais ordinárias e parciais que utiliza a forma de polinômios como aproximações das soluções exatas que são suficientemente diferenciáveis. A transformada diferencial, $F(k)$, da k -ésima derivada da função $f(t)$ é definida como,

$$F(k) = \frac{1}{k!} \left[\frac{d^k f(t)}{dt^k} \right]_{t=t_0}. \quad (54)$$

Já a transformada inversa de $F(t)$ é dada por Odibat (2008); Kuroda (2016); Odibat et al. (2010, 2008); Mirzaee (2011):

$$f(t) = \sum_{k=0}^{\infty} F(k)(t - t_0)^k. \quad (55)$$

A correspondência entre as equações (54) e (55) pode ser evidenciada ao aplicar o resultado da (54) na equação (55). De fato, seguindo este procedimento temos:

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

Assim, a transformada diferencial fornece os coeficientes da expansão em série de Taylor. No entanto, as correspondentes derivadas são calculadas iterativamente pelas equações transformadas da função original. Para fins de implementação, f é expressa por uma série finita. Logo, a equação (55) pode ser escrita como (Mirzaee, 2011),

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

em que S é suficientemente grande. Para resolver problemas não-lineares utilizando o DTM, precisamos, primeiramente, aplicar a transformação diferencial (54) na equação de estudo, resultando em uma relação de recorrência, depois resolvendo esta equação utilizando a transformada diferencial inversa (55), obtemos a solução do problema.

O método de transformada diferencial generalizada (GDTM) é utilizado para exibir a solução numérica de equações diferenciais de ordem fracionária. O método proposto é baseado na fórmula generalizada de Taylor. Definimos a transformada diferencial generalizada da k -ésima derivada da função $f(t)$ como (Odibat et al., 2010),

$$F(k) = \frac{1}{\Gamma(\beta k + 1)} [({}_CD^\beta)^k f(t)]_{t=t_0}, \quad (56)$$

sendo $0 < \beta \leq 1$, $({}_CD^\beta)^k$ a derivada ${}_CD^\beta$ k -vezes e ${}_CD^\beta$ a derivada de Caputo de ordem β como visto na sessão anterior, com início em $t = t_0$ (Camargo & Oliveira, 2015; Caputo & Fabrizio, 2015; Caputo, 1967),

$${}_CD^\beta f(t) = \frac{1}{\Gamma(n - \beta)} \int_{t_0}^t f^{(n)}(\tau)(t - \tau)^{n-\beta-1} d\tau, \quad (57)$$

com n sendo o menor dos inteiros maiores ou iguais que β .

Seja ${}_CD^\beta$ a derivada de Caputo (57), $f(t) = (t - t_0)^\alpha$ e $u = \frac{\tau - t_0}{t - t_0}$,

temos

$$\begin{aligned}
{}_CD^\beta(t-t_0)^\alpha &= \frac{\Gamma(\alpha+1)}{\Gamma(\alpha-n+1)\Gamma(n-\beta)} \int_{t_0}^t (\tau-t_0)^{\alpha-n} (t-\tau)^{n-\beta-1} d\tau, \\
{}_CD^\beta(t-t_0)^\alpha &= \frac{\Gamma(\alpha+1)}{\Gamma(\alpha-n+1)\Gamma(n-\beta)} \int_0^1 [u(t-t_0)]^{\alpha-n} [-u(t-t_0) + (t-t_0)]^{n-\beta-1} (t-t_0) du, \\
{}_CD^\beta(t-t_0)^\alpha &= \frac{\Gamma(\alpha+1)}{\Gamma(\alpha-n+1)\Gamma(n-\beta)} \int_0^1 u^{\alpha-n} (t-t_0)^{\alpha-n} (t-t_0)^{n-\beta-1} (t-t_0)(1-u)^{n-\beta-1} du, \\
{}_CD^\beta(t-t_0)^\alpha &= \frac{\Gamma(\alpha+1)(t-t_0)^{\alpha-\beta}}{\Gamma(\alpha-n+1)\Gamma(n-\beta)} \int_0^1 u^{\alpha-n} (1-u)^{n-\beta-1} du, \\
{}_CD^\beta(t-t_0)^\alpha &= \frac{\Gamma(\alpha+1)(t-t_0)^{\alpha-\beta}}{\Gamma(\alpha-n+1)\Gamma(n-\beta)} B(\alpha-n+1, n-\beta), \\
{}_CD^\beta(t-t_0)^\alpha &= \frac{\Gamma(\alpha+1)(t-t_0)^{\alpha-\beta}}{\Gamma(\alpha-n+1)\Gamma(n-\beta)} \frac{\Gamma(\alpha-n+1)\Gamma(n-\beta)}{\Gamma(\alpha-n+1+n-\beta)}, \\
{}_CD^\beta(t-t_0)^\alpha &= \frac{\Gamma(\alpha+1)}{\Gamma(\alpha-\beta+1)} (t-t_0)^{\alpha-\beta},
\end{aligned}$$

desde que $\alpha > n - 1$.

Temos que a transformada inversa de (56) é dada por (Odibat et al., 2010),

$$f(t) = \sum_{k=0}^{\infty} F(k)(t-t_0)^{\beta k}. \quad (58)$$

Vejamos,

$$({}_CD^\beta)^0 f(t) = f(t) = F(0) + F(1)(t-t_0)^\beta + F(2)(t-t_0)^{2\beta} + \dots + F(k)(t-t_0)^{k\beta} + \dots$$

Quando $t = t_0$, temos que

$$({}_CD^\beta)^0 f(t_0) = F(0).$$

Como visto em (3.2.2),

$$({}_CD^\beta)^1 f(t) = \frac{F(1)\Gamma(\beta+1)}{\Gamma(1)} + \frac{F(2)\Gamma(2\beta+1)}{\Gamma(\beta+1)}(t-t_0)^\beta + \dots + \frac{F(k)\Gamma(k\beta+1)}{\Gamma((k-1)\beta+1)}(t-t_0)^{(k-1)\beta} + \dots$$

Quando $t = t_0$, segue que

$$({}_CD^\beta)^1 f(t_0) = F(1)\Gamma(\beta + 1).$$

$$\begin{aligned} ({}_CD^\beta)^2 f(t) &= \frac{F(2)\Gamma(2\beta + 1)}{\Gamma(\beta + 1)} \frac{\Gamma(\beta + 1)}{1} + \frac{F(3)\Gamma(3\beta + 1)}{\Gamma(2\beta + 1)} \frac{\Gamma(2\beta + 1)}{\Gamma + 1} (t - t_0)^\beta + \dots + \\ &= + \frac{F(k)\Gamma(k\beta + 1)}{\Gamma((k-1)\beta + 1)} \frac{\Gamma((k-1)\beta + 1)}{\Gamma((k-2)\beta + 1)} (t - t_0)^{(k-1)\beta} + \dots \end{aligned}$$

Quando $t = t_0$,

$$({}_CD^\beta)^2 f(t_0) = F(2)\Gamma(2\beta + 1).$$

Assim,

$$({}_CD^\beta)^k f(t_0) = F(k)\Gamma(k\beta + 1).$$

Como visto em (56),

$$F(k) = \left[\frac{({}_CD^\beta)^k f(t)}{\Gamma(k\beta + 1)} \right]_{t=t_0}.$$

Substituindo (56) em (58) temos,

$$f(t) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(t - t_0)^{\beta k}}{\Gamma(\beta k + 1)} [({}_CD^\beta)^k f(t)]_{t=t_0}.$$

Na Tabela 2, apresentamos algumas propriedades da transformada diferencial generalizada. As duas primeiras exprimem a linearidade da transformada e a terceira expressa a transformada do produto como convolução. A quarta propriedade é fundamental para o GDTM, uma vez que fornece uma fórmula simples da transformada da derivada de Caputo. A demonstração dos resultados tabelados estão no APÊNDICE C ou podem ser vistos em (Odibat et al., 2010; Freihat & Momani, 2012; Momenzadeh & Sarv Ahrabi, 2017).

Consideremos um problema de valor inicial de equação diferencial de ordem fracionária, β , em relação à $x(t)$, da forma

$$D_{t_0}^\beta x(t) = f(t, x(t)),$$

Tabela 2: Propriedades da transformada diferencial generalizada. Considera-se que r é uma constante e que as transformadas de $x(t)$ e $y(t)$ são $X(k)$ e $Y(k)$, respectivamente, com ordem β e centro em t_0 .

Função Original	Transformada Diferencial Generalizada
$f(t) = r x(t)$	$F(k) = r X(k)$
$f(t) = x(t) \pm y(t)$	$F(k) = X(k) \pm Y(k)$
$f(t) = x(t)y(t)$	$F(k) = \sum_{l=0}^k X(l)Y(k-l)$
$f(t) = D_{t_0}^\beta x(t)$	$F(k) = \frac{\Gamma[(k+1)\beta+1]}{\Gamma(k\beta+1)} X(k+1)$

em que $f(t, x)$ depende de t e x suavemente, não necessariamente de forma linear. A equação deve ser resolvida para $t > t_0$, com $x(t_0) = x_0$.

Ao aplicar a transformada à condição inicial temos que $X(0) = x_0$, enquanto a aplicação à equação diferencial produz

$$X(k+1) = \frac{\Gamma(k\beta+1)}{\Gamma[(k+1)\beta+1]} F(k, X), \quad (59)$$

em que $F(k, X)$ é a transformada da composta $f(t, x(t))$. Aqui o símbolo X representa todos os valores da transformada de $x(t)$. Quando $f(t, x) = r x$, a Tabela 2 fornece $F(k, X) = r X(k)$, levando à relação de recorrência

$$X(k+1) = \frac{r \Gamma(k\beta+1)}{\Gamma[(k+1)\beta+1]} X(k). \quad (60)$$

Um outro exemplo é $f(t, x) = 2x - x^2 + 1$, donde

$$F(k, X) = 2X(k) - \sum_{l=0}^k X(l)X(k-l)$$

e

$$X(k+1) = \frac{\Gamma(k\beta+1)}{\Gamma[(k+1)\beta+1]} [2X(k) - \sum_{l=0}^k X(l)X(k-l)]. \quad (61)$$

3.2.3 Método Multi-passos com Transformada Diferencial Generalizada

Nesta subseção é apresentado o MSGDTM, de acordo com Arshad et al. (2015). Para resolver o problema de valor inicial num intervalo $[t_0, T]$, a ideia do método multi-passos é dividir o intervalo em M subintervalos da forma $[t_{m-1}, t_m]$, $m = 1, 2, \dots, M$, todos de tamanho $h = \frac{T-t_0}{M}$. A solução tem a forma

$$x(t) = \begin{cases} x_1(t) & \text{se } t \in [t_0, t_1], \\ x_2(t) & \text{se } t \in [t_1, t_2], \\ \vdots & \\ x_M(t) & \text{se } t \in [t_{M-1}, t_M], \end{cases} \quad (62)$$

sendo $x_1(t)$ a solução obtida pelo GDTM no intervalo $[t_0, t_1]$. Para $m \geq 2$, aplica-se o GDTM no intervalo $[t_{m-1}, t_m]$, usando a condição inicial $u_m(t_{m-1}) = u_{m-1}(t_{m-1})$.

Deve-se notar que Arshad et al. (2015) expressam $u_m(t)$ como uma série generalizada de potências de $t - t_{m-1}$, e não de $t - t_0$. Ao mesmo tempo, a derivada de Caputo não é $D_{t_{m-1}}^\beta$, senão $D_{t_0}^\beta$. Acontece que, a derivada de Caputo leva em conta toda a memória do sistema, o que está relacionado com a sua característica não local. Isto faz com que a aplicação da equação (59) seja questionável para $m \geq 2$. A seguir, veremos o que acontece ao aplicar o método MSGDTM em modelos mais simples.

3.2.4 Modelos Matemáticos

Como visto anteriormente, o modelo de Malthus é utilizado na modelagem de crescimento populacional. Alguns autores utilizam este modelo para descrever o crescimento de células tumorais (Kuroda, 2016); Supõe-se que a taxa segundo qual a população cresce em um determinado instante é proporcional ao tamanho da população naquele instante, ou seja

$$\frac{dN(t)}{dt} = r N(t), \quad (63)$$

sendo $N(t)$ a população no instante t e $r > 0$, a taxa de crescimento intrínseca.

3.2.5 Modelagem Fracionária

O modelo fracionário de Malthus é uma generalização da equação (63). No lugar da primeira derivada, usa-se a derivada de Caputo de ordem β com início em $t = 0$, sendo $0 < \beta \leq 1$. Portanto, vale (53)

$${}_CD^\beta N(t) = r^\beta N(t). \quad (64)$$

Neste caso, a aplicação do GDTM leva à relação de recorrência na equação (60).

Através da metodologia da transformada de Laplace, temos que a solução analítica deste modelo (Camargo & Oliveira, 2015; Kuroda, 2016), é dada por

$$N(t) = N(0)E_\beta((rt)^\beta). \quad (65)$$

sendo $E_\beta(rt^\beta)$ a função de Mittag-Leffler (Camargo & Oliveira, 2015).

A seguir, são comparadas as soluções analíticas com os resultados computacionais, utilizando o método MSGDTM, sendo $r = 1$ e $N(0) = 1$.

Nas Figuras 7 e 8, pode-se notar que o GDTM está aparentemente em bom acordo com a solução analítica da equação (65). Ao utilizar o MSGDTM, a solução numérica apresenta singularidades nos pontos da t_m , com $1 \leq m \leq M - 1$. A inexistência de tais singularidades na solução analítica prova que o MSGDTM, como apresentado na literatura, não está correto. De fato, Momenzadeh & Sarv Ahrabi (2017) apontaram a inconsistência da versão atual do método. Com o objetivo de aprofundar mais a análise dos casos considerados por eles, aplicaremos o MSGDTM a um problema de valor inicial da equação de Riccati com derivada de Caputo de ordem β , sendo $0 < \beta \leq 1$, com início em $t_0 = 0$. Com a condição inicial $x(0) = 0$, a equação diferencial tem a forma

$$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} {}_CD_0^\beta x(t) = 2x(t) - x^2(t) + 1. \quad (66)$$

Nestas condições, o GDTM leva em $X(0) = 0$ e na relação de recorrência na equação (61).

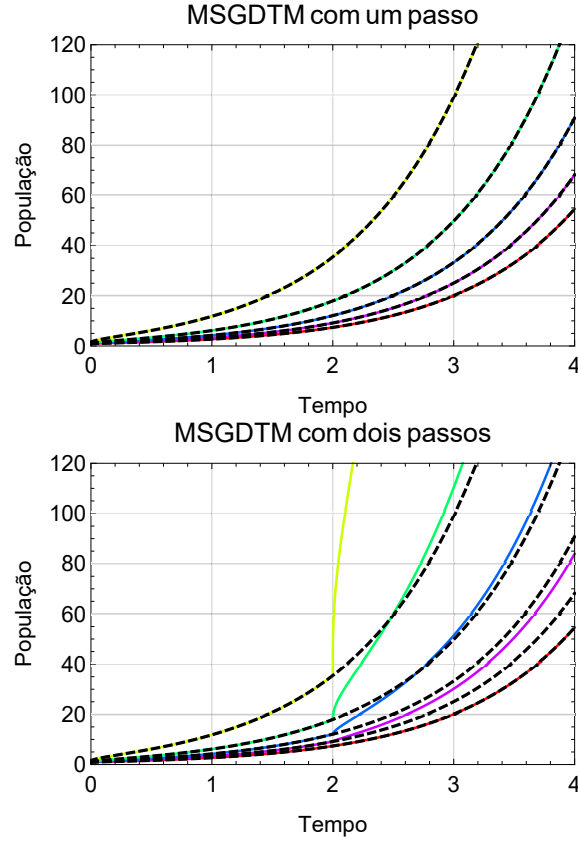


Figura 7: Método MSGDTM e solução analítica: As linhas tracejadas correspondem à solução analítica, enquanto as linhas contínuas correspondem ao método MSGDTM para $\beta = 1,0$, $\beta = 0,8$, $\beta = 0,6$, $\beta = 0,4$ e $\beta = 0,2$, respectivamente, de baixo para cima.

Os resultados numéricos para a equação de Riccati (66) de ordem $\beta = 0,7$ foram obtidos no intervalo de $[0; 0,4]$. Neste intervalo existe a convergência do método no modelo, no entanto, se estender esse intervalo de solução nota-se que o método deixa de convergir em $t = 0,6$ aproximadamente. Por isso, a utilização no método MSDTM é utilizado em modelos com ordem de derivação inteira para resolver o problema de convergência. Aplicado o GDTM, temos

$$x(t) \approx 1,10t^{0,7} + 1,61t^{1,4} + 1,14t^{2,1} - 0,60t^{2,8} - 2,54t^{3,5},$$

para $0 \leq t \leq 0,4$. Ao contrário do modelo de Malthus, a equação de Riccati é não linear, o que dificulta o uso da transformada de Laplace. Assim, neste segundo caso não dispomos de solução alternativa para comparação.

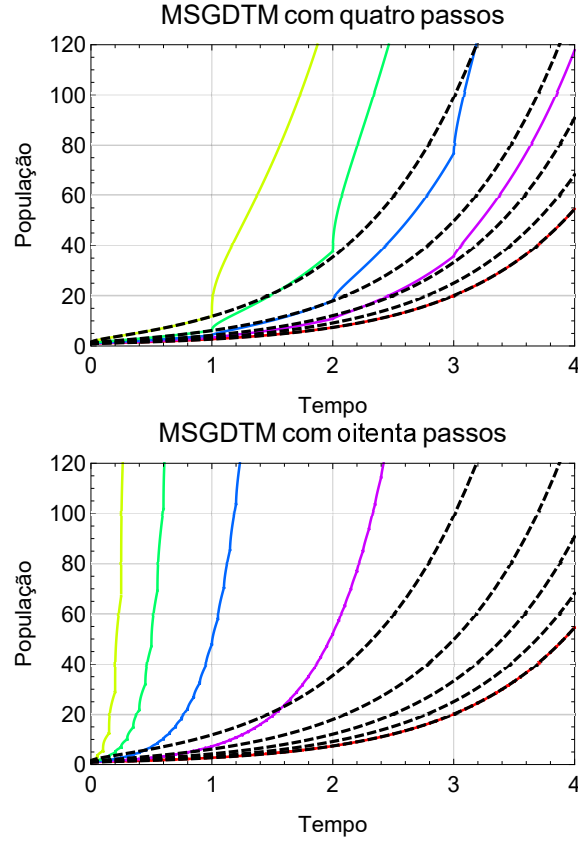


Figura 8: Método MSGDTM e solução analítica: As linhas tracejadas correspondem à solução analítica, enquanto as linhas contínuas correspondem ao método MSGDTM para $\beta = 1,0$, $\beta = 0,8$, $\beta = 0,6$, $\beta = 0,4$ e $\beta = 0,2$, respectivamente, de baixo para cima.

Dividindo o intervalo em dois, ou seja, o MSGDTM com dois passos de $[0; 0,2]$ e $[0,2; 0,4]$ teremos como condições iniciais, $y(0) = 0$ e $y(0,2) \approx 0,55$. Desta vez, a solução tem a forma

$$x(t) \approx 1,10 t^{0,7} + 1,61 t^{1,4} + 1,14 t^{2,1} - 0,60 t^{2,8} - 2,54 t^{3,5},$$

para $0 \leq t \leq 0,2$ e

$$x(t) \approx 0,55 + 1,98(t - 0,2)^{0,7} + 1,30(t - 0,2)^{1,4} - 1,54(t - 0,2)^{2,1} - 3,07(t - 0,2)^{2,8} + 0,66(t - 0,2)^{3,5},$$

para $0,2 \leq t \leq 0,4$. Na Figura 9 são apresentadas as soluções com um passo e dois passos do método MSGDTM para o problema da equação (66). Observa-se que o MSGDTM com dois passos produz uma singularidade em $t = 0,2$. Novamente, isto exibe a inconsistência do método.

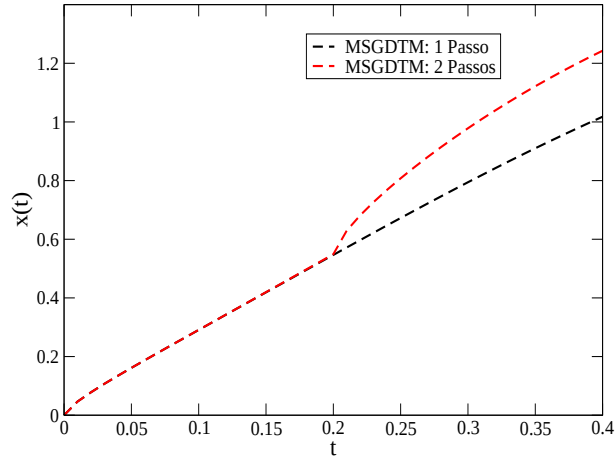


Figura 9: Solução da equação (66) utilizando o MSGDTM com um e dois passos.

Resta explicar por que um método inconsistente tem sido amplamente aplicado como se fosse válido. De um lado está a dificuldade de verificar numericamente a qualidade das soluções. Do outro lado está, ao que parece, a evolução do gráfico produzido pelo MSGDTM quando o número de passos, M , aumenta suficientemente. Para deixar isto mais claro, dividiremos o intervalo em quatro partes, ou seja, aplicaremos o método MSGDTM em 4 passos, $[0; 0,1]$, $[0,1; 0,2]$, $[0,2; 0,3]$ e $[0,3; 0,4]$. As respectivas condições iniciais são $x(0) = 0$, $x(0,1) \approx 0,29$, $x(0,2) \approx 0,68$ e $x(0,3) \approx 1,12$. As soluções obtidas são,

$$x(t) \approx 1,10 t^{0,7} + 1,61 t^{1,4} + 1,14 t^{2,1} - 0,60 t^{2,8} - 2,54 t^{3,5},$$

para $0 \leq t \leq 0,1$;

$$x(t) \approx 0,29 + 1,65(t - 0,1)^{0,7} + 1,71(t - 0,1)^{1,4} - 0,16(t - 0,1)^{2,1} - \\ - 2,75(t - 0,1)^{2,8} - 2,53(t - 0,1)^{3,5},$$

para $0,1 \leq t \leq 0,2$;

$$x(t) \approx 0,68 + 2,09(t - 0,2)^{0,7} + 0,97(t - 0,2)^{1,4} - 2,12(t - 0,2)^{2,1} - \\ - 2,54(t - 0,2)^{2,8} + 2,54(t - 0,2)^{3,5},$$

para $0,2 \leq t \leq 0,3$;

$$x(t) \approx 1,12 + 2,19(t - 0,3)^{0,7} - 0,37(t - 0,3)^{1,4} - 2,65(t - 0,3)^{2,1} + \\ + 1,06(t - 0,3)^{2,8} + 4,52(t - 0,3)^{3,5},$$

para $0,3 \leq t \leq 0,4$.

Na Figura 10 representamos graficamente as soluções com um, dois e quatro passos do MSGDTM, aplicado ao problema da equação (66). Pode-se observar a presença de novas singularidades espúrias, ao comparar a curva de quatro passos com a do método GDTM. O resultado para $M = 300$, no intervalo $0 \leq t \leq 3$, é mostrado na Figura 11. Desta vez há 299 singularidades espúrias, mas elas não são perceptíveis no gráfico. Aparentemente, o limite da sequência de soluções produzidas pelo MSGDTM converge para uma função suave. Isto pode ter sido interpretado como indício dela ser uma solução do problema.

Assim, nesta Seção, foi apresentado e analisado o método multi-passos com transformada diferencial generalizada Arshad et al. (2015) para a resolução de equações diferenciais de ordem fracionária com derivada de Caputo. Mediante aplicações aos modelos de Malthus e de Riccati, verificou-se que o método é inconsistente na sua versão multi-passos, comparando com a solução obtida pelo método da transformada diferencial generalizada com apenas um passo. A inconsistência é devido à extensão descuidada de técnicas válidas apenas para derivadas de ordem

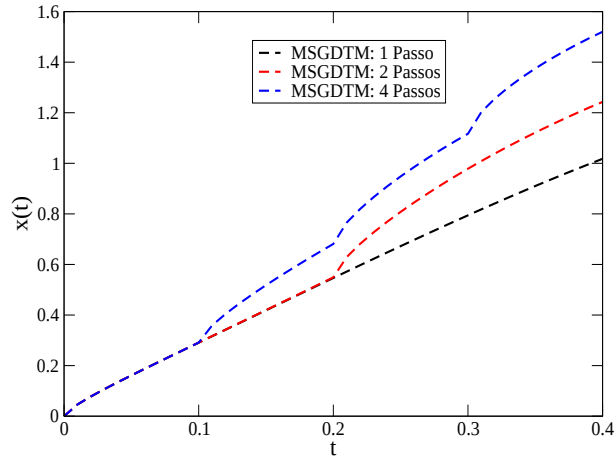


Figura 10: Solução da equação (66) utilizando o método MSGDTM com um, dois e quatro passos.

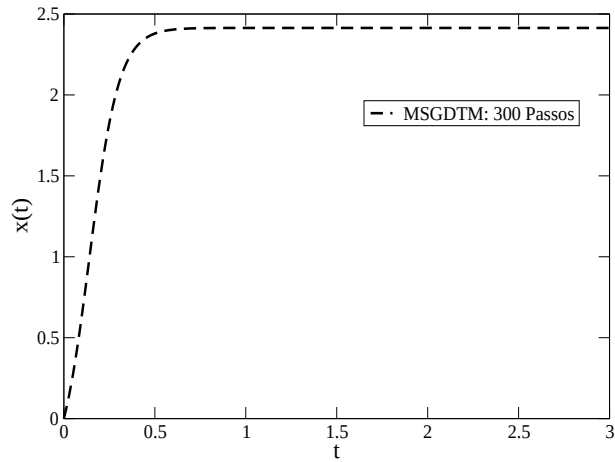


Figura 11: Solução da equação (66) utilizando o método MSGDTM com 300 passos no intervalo de $[0; 3]$.

inteira. Tal extensão desconsidera a não localidade da derivada de Caputo e detalhes da propriedade da transformada diferencial generalizada dessa derivada. A aparente convergência das soluções para uma função suave e a carência de soluções exatas para os modelos investigados podem ter dificultado a detecção da inconsistência.

A análise crítica aqui apresentada contribuirá para reforçar o necessário rigor matemático nas diversas aplicações do cálculo fracionário. Visando um aporte mais construtivo, correções e alternativas para o método investigado estão em andamento (Kuroda et al., 2019).

Utizando o método GDTM, o raio de convergência pode ser finito ou infinito. A avaliação numérica da série também pode apresentar instabilidade numérica, limitando mais o intervalo de resolução da equação. Assim, Bruno-Alfonso et al. (2019) resolveram a equação logística com derivada fracionária de Caputo mediante um tratamento analítico-numérico. Inicialmente utilizaram o GDTM. A série de potências fracionárias correspondente tem raio de convergência finito. Foi usada até metade do raio de convergência. A evolução posterior foi obtida mediante generalização do método de Euler. Verificaram que a solução satisfaz numericamente a equação logística.

No próximo Capítulo iremos apresentar o método de Grünwald-Letnikov que leva em consideração as derivadas em tempos anteriores, o que reflete que preserva o efeito da memória (Scherer et al., 2011).

4 MÉTODO DE GRÜNWDALD-LETNIKOV

Segundo Ongun et al. (2013), embora a discussão sobre derivadas de ordem não inteira remonte quase ao desenvolvimento da teoria clássica do cálculo diferencial de ordem inteira, somente no final do século XIX se percebeu as grandes melhorias que poderiam ser alcançadas pela exploração do poder de cálculo fracionário; por meio de equações diferenciais fracionárias é possível descrever, de maneira natural, fenômenos da vida real com efeito de memória (Kempfle et al., 2002). Na maioria dos casos, a solução de uma equação diferencial fracionária não existe em termos de um número finito de funções elementares. Portanto, é fundamental utilizar métodos numéricos para avaliar soluções aproximadas (Diethelm et al., 2005; Garrappa & Popolizio, 2011; He et al., 2017).

Neste capítulo abordamos o método numérico de Grünwald-Letnikov (GL) baseado nos trabalhos de Scherer et al. (2011); Ongun et al. (2013); MacDonald et al. (2015); Tavoni (2019). Aplicado em equações diferenciais da ordem fracionária β , este método é uma extensão do método de Euler para equações diferenciais ordinárias (Scherer et al., 2011).

A derivada de Caputo é aproximada pela abordagem de Grünwald-Letnikov usando diferenças finitas de ordem fracionária. Para isso, vamos estabelecer a relação entre as derivadas de Riemann-Liouville, Caputo e de Grünwald-Letnikov, vistas no primeiro capítulo,

$${}_RLD^\beta f(t) = D^n[I^{n-\beta}f(t)] = \frac{1}{\Gamma(n-\beta)} \left(\frac{d^n}{dt^n} \right) \int_0^t \frac{f(\tau)d\tau}{(t-\tau)^{\beta-n+1}},$$

$${}_CD^\beta f(t) = I^{n-\beta}[D^n f(t)] = \frac{1}{\Gamma(n-\beta)} \int_0^t \frac{f^{(n)}(\tau)d\tau}{(t-\tau)^{\beta-n+1}},$$

$${}_GLD^\beta f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^\beta} \sum_{k=0}^{\infty} (-1)^k \binom{\beta}{k} f(t - kh).$$

Primeiramente, mencionaremos a relação existente entre a derivada de Caputo com de Riemann-Liouville para $m - 1 < \beta \leq m$, sendo m o menor inteiro positivo tal que $\beta < m$ (Scherer et al., 2011; Tavoni, 2019),

$${}_CD^\beta f(t) = {}_{RL}D^\beta f(t) - \sum_{\nu=0}^{m-1} r_\nu^\beta(t) f^{(\nu)}(0),$$

$$\text{sendo } r_\nu^\beta(t) = \frac{t^{\nu-\beta}}{\Gamma(\nu+1-\beta)}.$$

Utilizaremos a aplicação do método de Grünwald-Letnikov em modelos fracionários com $0 < \beta \leq 1$, assim, com $m = 1$ temos

$${}_CD^\beta f(t) = {}_{RL}D^\beta f(t) - r_0^\beta(t) f(0),$$

$$\text{sendo } r_0^\beta(t) = \frac{t^{-\beta}}{\Gamma(1-\beta)}.$$

Como visto na Proposição 3, referente a derivada fracionária de Riemann-Liouville de uma constante c ,

$${}_{RL}D^\beta c = \frac{ct^{-\beta}}{\Gamma(1-\beta)}.$$

Neste caso $c = f(0)$, assim

$${}_CD^\beta f(t) = {}_{RL}D^\beta (f(t) - f(0)).$$

Como as derivadas de Riemann-Liouville e de Grünwald-Letnikov coincidem (Ongun et al., 2013),

$${}_CD^\beta f(t) = {}_{GL}D^\beta (f(t) - f(0)), \quad \text{com } 0 < \beta \leq 1. \quad (67)$$

Além disso,

$${}_CD^\beta f(t) = {}_{GL}D^\beta f(t) - \sum_{\nu=0}^{m-1} r_\nu^\beta(t) f^{(\nu)}(0), \quad \text{com } m - 1 < \beta \leq m, \quad (68)$$

$$\text{sendo } r_\nu^\beta(t) = \frac{t^{\nu-\beta}}{\Gamma(\nu+1-\beta)}.$$

Para implementar o método de Grünwald-Letnikov, vamos considerar (Scherer et al., 2011; Ongun et al., 2013; Tavoni, 2019),

$$(1 - z)^\beta = \sum_{j=0}^{\infty} \omega_j^{(\beta)} z^j, \quad (69)$$

em que $\omega_j^{(\beta)} = (-1)^j \binom{\beta}{j}$.

Os pesos do operador podem ser avaliados por meio da seguinte fórmula de recorrência (Momani & Obibat, 2007; Jiang et al., 2017),

$$\omega_0^{(\beta)} = 1, \quad \omega_j^{(\beta)} = \left(1 - \frac{1 + \beta}{j}\right) \omega_{j-1}^{(\beta)}, \quad j = 1, 2, 3 \dots,$$

e

$$\omega_0^{(\beta-1)} = 1, \quad \omega_j^{(\beta-1)} = \left(1 - \frac{\beta}{j}\right) \omega_{j-1}^{(\beta-1)}, \quad j = 1, 2, 3 \dots.$$

Proposição 7 *Considere o peso $\omega_j^{(\beta)}$, com $j = 0, \dots, n$, temos que*

$$\sum_{j=0}^n \omega_j^{(\beta)} = \omega_n^{(\beta-1)}.$$

A prova da Proposição 7 pode ser vista em Tavoni (2019).

Considere uma equação diferencial fracionária com derivada de Caputo de ordem $0 < \beta \leq 1$, sujeita à condição inicial $y(t_0) = y_0$,

$${}_C D^\beta y(t) = f(t, y(t)). \quad (70)$$

Sabe-se, pela equação (67), que

$${}_C D^\beta f(t) = {}_{GL} D^\beta (f(t) - f(0)),$$

utilizando a derivada fracionária de Grünwald-Letnikov e a relação (69),

$${}_{GL} D^\beta f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^\beta} \sum_{k=0}^{\infty} \omega_k^{(\beta)} f(t - kh).$$

Assim, a aproximação de Grünwald-Letnikov da equação (70) em $[t_0, t]$, $0 < t < T$, com passo $h \rightarrow 0$ e $n = \frac{t - t_0}{h}$,

$${}_CD^\beta y(t) = f(t, y(t)),$$

$${}_{GL}D^\beta (y(t) - y(0)) = f(t, y(t)),$$

$$\frac{1}{h^\beta} \sum_{j=0}^n \omega_j^{(\beta)} \left(y(t - jh) - y \left(t_0 - j \frac{t_0 - t_0}{n} \right) \right) = f(t, y(t - (j + 1)h)),$$

$$\frac{1}{h^\beta} \sum_{j=0}^n \omega_j^{(\beta)} (y(t - jh) - y_0) = f(t, y_{t-1}),$$

$$\sum_{j=0}^n \omega_j^{(\beta)} (y_{n-j} - y_0) = h^\beta f(t, y_{n-1}),$$

$$\omega_0^{(\beta)} (y_n - y_0) + \omega_1^{(\beta)} (y_{n-1} - y_0) + \dots + \omega_n^{(\beta)} (y_0 - y_0) = h^\beta f(t, y_{n-1}),$$

$$\omega_0^{(\beta)} y_n + \omega_1^{(\beta)} y_{n-1} + \dots + \omega_n^{(\beta)} y_0 - \omega_0^{(\beta)} y_0 - \dots - \omega_n^{(\beta)} y_0 = h^\beta f(t, y_{n-1}),$$

$$y_n + \left(\sum_{j=1}^n \omega_j^{(\beta)} y_{n-j} \right) - y_0 \left(\omega_0^{(\beta)} + \omega_1^{(\beta)} + \dots + \omega_n^{(\beta)} \right) = h^\beta f(t, y_{n-1}),$$

$$y_n + \left(\sum_{j=1}^n \omega_j^{(\beta)} y_{n-j} \right) - y_0 \omega_n^{(\beta-1)} = h^\beta f(t, y_{n-1}).$$

Portanto, o método explícito de Grünwald-Letnikov para uma equação diferencial fracionária é dado pela equação,

$$y_n = y_0 \omega_n^{(\beta-1)} - \left(\sum_{j=1}^n \omega_j^{(\beta)} y_{n-j} \right) + h^\beta f(t, y_{n-1}). \quad (71)$$

Outros resultados como a ordem de aproximação, ordem de consistência, estabilidade e erro de truncamento pode ser vistos em Podlubny (1999); Scherer et al. (2011); Ongun et al. (2013); Tavoni (2019).

4.1 Discretização do Modelo de Malthus e Riccati

Para a implementação do método de Grünwald-Letnikov, foi utilizado o Code::Blocks em linguagem C. As soluções numéricas obtidas foram descritas em

arquivo .dat e para a exibição gráfica foi utilizado o programa Xmgrace.

Como foi feito no capítulo referente ao método MSGDTM, exibiremos as soluções do mesmo modelo de Malthus (64) pelo método de Grünwald-Letnikov juntamente com sua solução analítica. Quando ao modelo de Riccati (66), exibiremos apenas sua solução via método GL por se tratar de uma equação não linear.

Assim, a discretização explícita do modelo de Malthus pelo método de Grünwald-Letnikov é da forma,

$$x_n = \omega_n^{(\beta-1)} x_0 - \left(\sum_{j=1}^n \omega_j^{(\beta)} x_{n-j} \right) + h^\beta r^\beta x_{n-1}. \quad (72)$$

A seguir na Figura 12, está a solução analítica (65) e a solução do modelo de Malthus via método de GL (72),

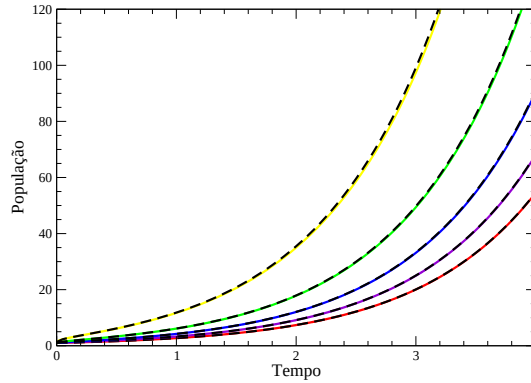


Figura 12: Método de Grünwald-Letnikov e solução analítica do modelo de Malthus (64) com $r = 1$, $h = 0,001$: As linhas tracejadas correspondem à solução analítica, enquanto as linhas contínuas correspondem ao método GL para $\beta = 1,0$, $\beta = 0,8$, $\beta = 0,6$, $\beta = 0,4$ e $\beta = 0,2$, respectivamente, de baixo para cima.

A discretização explícita do modelo de Riccati pelo método de Grünwald-Letnikov é da forma,

$$x_n = \omega_n^{(\beta-1)} x_0 - \left(\sum_{j=1}^n \omega_j^\beta x_{n-j} \right) + h^\beta \tau^{1-\beta} [2x_{n-1} - x_{n-1}^2 + 1]. \quad (73)$$

A seguir na Figura 13, está a solução do modelo de Riccati via método de GL (72),

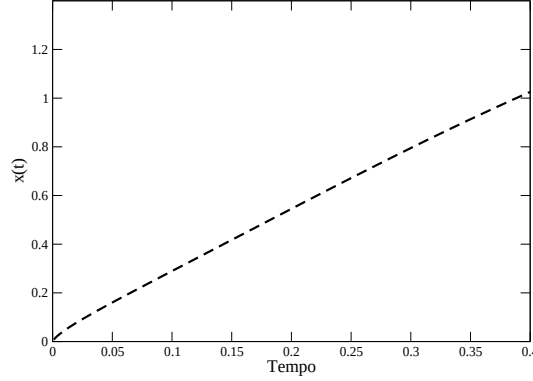


Figura 13: Solução da equação de Riccati (66) utilizando o método de Grünwald-Letnikov para $\beta = 0,7$, $\tau = 1$ e $h = 0,001$.

Nota-se que existe uma boa aproximação da solução analítica com a solução via GL, ao contrário do método MSGDTM que não leva em consideração a não localidade das derivadas fracionárias. O método de Grünwald-Letnikov leva em consideração as derivadas em tempos anteriores, ou seja, 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; Tavoni, 2019). No próximo capítulo, utilizaremos as diferentes modelagens citadas no Capítulo 2 e exibiremos suas respectivas curvas de soluções de ordem fracionárias em modelo de câncer conhecido como HPV 16 via método de Grünwald-Letnikov.

5 MODELO DE CRESCIMENTO TUMORAL (HPV 16)

Segundo Mirabello et al. (2016), cerca de 200 tipos de infecções por papilomavírus humano (HPV) não causam patologia evidente ou apenas papilomas benignos (verrugas). No entanto, os tipos de HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68 (Bouvard et al., 2009) podem causar todos os casos de câncer cervical e outros cânceres anogenitais⁶ e orofaríngeos⁷. Mais de meio milhão de pessoas a cada ano são acometidas por um câncer relacionado ao HPV em todo o mundo (Forman et al., 2012) e mais de 200.000 mortes ocorrem a cada ano (Mirabello et al., 2017). Em Santos et al. (2011), o Brasil pode ser considerado um país com alta incidência de infecções pelo HPV, e o Ministério da Saúde registra a cada ano aproximadamente 137 mil novos casos. Diferentes estudos epidemiológicos indicam que os tipos de HPV prevalentes são diferentes de acordo com a região de origem, sendo que, no Brasil, o HPV 16 foi o tipo oncogênico mais encontrado (Giulliano et al., 2008).

Essas infecções carcinogênicas⁸ por HPV são extremamente comuns e facilmente transmitidas aos epitélios⁹ suscetíveis pelo contato físico direto (Hans-Ulrich et al., 2010). Apenas uma pequena proporção de infecções por alto risco

⁶Relativo ao ânus e aos órgãos genitais.

⁷Plural de “orofarínge”, relativo à orofaringe. Pequeno espaço da cavidade bucal que compreende a raiz da língua, o palato mole e a epiglote.

⁸Carcinógeno, também chamado de cancerígeno ou carcinogênico é a qualidade daquilo capaz de provocar ou estimular o aparecimento de carcinomas (câncer que afeta o tecido epitelial, a camada superior da pele (epitélio) ou o revestimento dos órgãos internos de um organismo, podendo se espalhar através de metástase) ou câncer em um organismo.

⁹Epitélio ou tecido epitelial é um dos quatro tipos de tecidos básicos do organismo humano.

persiste e progride para o pré-câncer, que por sua vez pode levar ao câncer (McCredie et al., 2008; Schiffman et al., 2007). Não sabe-se por que essas infecções comuns e tipicamente benignas às vezes causam câncer. Estudos anteriores sugerem que a variação genética viral está associada ao risco de câncer.

O câncer do colo do útero humano é causado por papilomavírus humanos de alto risco que codificam as oncoproteínas E6 e E7, cada uma das quais altera a função de alvos distintos que regulam o ciclo celular, a apoptose¹⁰ e a diferenciação¹¹ (Riley et al., 2003). Dentro os diferentes tipos de HPV, o HPV 16 causa metade dos cânceres cervicais em todo o mundo e é um dos carcinógenos humanos mais importantes (Mirabello et al., 2016).

A história natural do carcinoma do colo uterino pode ser dividida em três fases: a primeira quando está presente a infecção por HPV, sem outras manifestações detectáveis; a segunda quando já estão presentes alterações morfológicas das células do epitélio do colo uterino, que caracterizam as lesões intra-epiteliais; e a terceira com a presença de lesão atravessando a membrana basal do epitélio, caracterizando o carcinoma invasor, fase esta irreversível e que se não tratada levará ao óbito (Rama et al., 2006).

Segundo Giulliano et al. (2008), dentre os métodos de tratamento não invasivos disponíveis atualmente, existe uma toxina com propriedades citotóxicas¹² chamada podofilina (Scheinfeld & Lehman, 2006) e o ácido tricloroacético¹³, um

¹⁰Apoptose ou Morte Celular Programada é um tipo de “autodestruição celular” que requer energia e síntese protéica para a sua execução. Está relacionado com a homeostase na regulação fisiológica do tamanho dos tecidos, exercendo um papel oposto ao da mitose.

¹¹A diferenciação celular consiste em um conjunto de processos que transformam e especializam as células embrionárias. Após estas transformações, sua morfologia e fisiologia são definidas, o que as tornam capazes de realizar determinada função.

¹²A citotoxicidade é a propriedade nociva de uma substância em relação às células. Células citotóxicas são células que têm a capacidade de destruir outras células através da libertação de certas substâncias nocivas.

¹³O ácido tricloroacético faz parte do tratamento de algumas doenças, por ser um cauterizante. No geral, o ácido tricloroacético é usado para tratamentos de pele.

agente cáustico¹⁴ que combate verrugas anogenitais por meio do contato (Tchernev, 2009). É descrito também o uso de *interferons*, proteínas endógenas intracelulares que apresentam atividade antitumoral e antiviral (Bharti et al., 2009) e *imiquimod*, um medicamento usado no tratamento de verrugas anogenitais, cujo mecanismo de ação consiste na potencialização da produção de interferons, com efeito antiviral, antiproliferativo e antiangiogênico (Yang et al., 2009; Garland et al., 2006). Além destes, *cidofovir* é um importante antiviral usado em tumores induzidos pelo HPV, com a capacidade de provocar morte celular programada entre as células tumorais (Tchernev, 2009). Um dos métodos invasivos mais confiáveis para a remoção de lesões únicas ou múltiplas na região anogenital é o método cirúrgico (Scheinfeld & Lehman, 2006). O tratamento com laser apresenta eficácia entre 60% e 77%, no entanto é um método de custo elevado e que pode liberar DNA viral na vaporização das lesões durante o procedimento (Bharti et al., 2009). A criocirurgia é outra medida utilizada em verrugas genitais, levando à necrose da epiderme e, ocasionalmente, da parte superior da derme.

5.1 Conjunto de Dados

Esta seção é referente ao estudo do artigo “Model-Based Tumor Growth Dynamics and Therapy Response in a Mouse Model of De Novo Carcinogenesis” de Loizides et al. (Loizides et al., 2015).

Entramos em contato com um dos autores, Georgios D. Mitsis, o qual forneceu o conjunto de dados e o material auxiliar utilizados em sua pesquisa na descrição do modelo referente ao volume tumoral em camundongos transgênicos que expressam os oncogenes¹⁵ E6 e E7 do HPV 16 administrados em seu dorso. Os oncogenes E6 e E7 contribuem de maneira diferente para a carcinogênese; O E7 promove a formação de tumores benignos e o E6 age principalmente para acelerar a

¹⁴Cáustico: que ataca ou corrói tecidos orgânicos.

¹⁵Oncogenes são genes relacionados com o aparecimento e crescimento de tumores, malignos ou benignos.

progressão desses tumores benignos para o estágio maligno (Song et al., 2000).

Utilizaram camundongos transgênicos duplos E6/E7 aplicado localmente à pele o iniciador tumoral DMBA e o promotor TPA, a fim de agilizar o processo carcinogênico e facilitar a coleta de dados longitudinais do volume tumoral. As medições do volume do tumor foram iniciadas quando o primeiro tumor tornou-se visível. Os camundongos portadores de tumor foram eutanizados quando o maior tumor atingiu 1 cm de diâmetro, Figura 14. Este estudo foi realizado em conformidade com as recomendações das Diretrizes para a Proteção de Animais de Laboratório da República de Chipre.

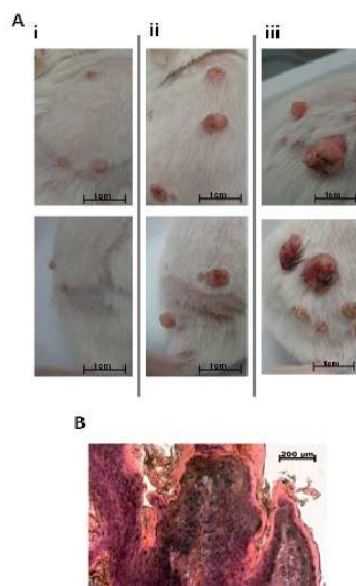


Figura 14: Imagem A: As medições do tumor foram iniciadas quando o primeiro tumor tornou-se visível, atingindo 1-2 mm de diâmetro. (i) Quando o primeiro tumor atingiu 3-4 mm de diâmetro, foi iniciado o tratamento com droga, (ii) até o tumor atingir cerca de 10 mm de diâmetro, (iii) altura em que o rato foi sacrificado. Imagem B: mostra uma patologia tumoral típica de papilomas de camundongo induzidos por DMBA / TPA (Imagem fornecida no documento auxiliar e também utilizada no artigo de Loizides et al. (2015)).

O tratamento com DMBA / TPA foi iniciado quando os camundongos

se tornaram entre 7 e 8 semanas de idade. 200 μl (microlitro¹⁶) de 0,03 $\mu\text{mol}/\mu\text{l}$ de DMBA (Sigma-Aldrich, cat. D3254) foram administrados em dose única no dorso de camundongos previamente barbeados com tosquideiras elétricas. Após duas semanas, os ratos foram tratados quinzenalmente com 2,5 mg de TPA (Sigma-Aldrich, cat. P8139) diluídos em 200 mL de acetona. O tratamento com TPA foi continuado duas vezes por semana durante toda a duração da experiência, até que um camundongo fosse sacrificado. Ambas as substâncias químicas foram administradas localmente por pintura de pele (Loizides et al., 2015).

Quando o primeiro tumor se tornou visível, atingindo cerca de 1-2 mm de diâmetro, foram selecionados três tumores aleatórios. Para calcular o volume tumoral e minimizar os erros de medição, foi medido o comprimento e largura três vezes de cada tumor, realizando assim a média dessas medidas no cálculo do volume. As medições foram realizadas usando um paquímetro, duas vezes por semana. O volume do tumor foi calculado usando a fórmula,

$$V = \frac{\pi}{6}(xy)^{\frac{3}{2}}, \quad (74)$$

sendo x o comprimento e y a largura do tumor. A fórmula assume que o tumor tem uma forma elipsóide (Tomayko & Reynolds, 1989; Sápi et al., 2015). Utilizaram outras hipóteses para o cálculo do volume tumoral (retangular, esferóide e uma aproximação elipsóide alternativa), mas os resultados foram muito semelhantes.

5.2 Modelo de Gompertz

O modelo de Gompertz, que tem sido amplamente utilizado para descrever a dinâmica do crescimento tumoral em experimentos envolvendo tumores e xenoinxertos *in vitro*, pode descrever adequadamente o crescimento de tumores *in vivo* em camundongos sem e durante o tratamento (Loizides et al., 2015). Este modelo é frequentemente usado em experimentos em ratos, como por exemplo no trabalho de Javadi et al. (2018) que descreve o crescimento tumoral de câncer de me-

¹⁶Milionésima parte de um litro.

lanoma e o trabalho de Magalhaes et al. (2018), que utiliza a equação de Gompertz para determinar se os genes de camundongos relacionados ao envelhecimento afetam estatisticamente a taxa demográfica do envelhecimento.

Segundo Loizides et al. (2015), durante os estágios iniciais da tumorigênese, as células cancerígenas se proliferam de forma exponencial. À medida que o tamanho do tumor aumenta, a limitação no suprimento de nutrientes e / ou restrições mecânicas retardam seu crescimento e o tumor eventualmente atinge um tamanho elevado (Norton, 1988). Ao contrário do modelo exponencial simples (Clairambault, 2009), o modelo de Gompertz (75) é capaz de capturar esse comportamento, representa o aumento de células devido à proliferação. O modelo de Gompertz tem sido amplamente utilizado devido à sua simplicidade, sua capacidade de descrever melhor os dados experimentais do que modelos logísticos alternativos (Michelson et al., 1987).

$$\frac{dT(t)}{dt} = \frac{1}{\mu_g} \ln \left[\frac{\ln(\theta_g/T_0)}{\ln(\theta_g/2T_0)} \right] T(t) \ln \left(\frac{\theta_g}{T(t)} \right), \quad (75)$$

sendo $T(t)$ o volume do tumor (mm^3) no tempo t , θ_g o tamanho máximo tumoral (mm^3), μ_g o tempo de duplicação do tumor (dias) e T_0 o tamanho inicial do tumor.

5.3 Estimação dos parâmetros

Para estimar os parâmetros do modelo de crescimento tumoral, Loizides et al. (2015) utilizaram dados de um total de 24 tumores em 8 camundongos transgênicos duplos (3 tumores cada). Em cada caso, o valor do tempo de duplicação do tumor, μ_g , foi estimado a partir da respectiva série temporal do tamanho do tumor. As estimativas numéricas são apresentadas na Tabela 3. Definiram o parâmetro θ_g igual a 106 mm^3 , o que corresponde a 1012 células, considerando que 1 mm^3 contém 106 células (Norton, 1988). Considerando o parâmetro θ_g desconhecido e estimando-o a partir dos dados experimentais levou a capacidades tumorais máximas irrealisticamente pequenas; portanto, decidiram manter um valor fixo. Note-se que a variação deste valor não afetou muito os resultados, desde que fosse consideravelmente maior

do que as medidas de tamanho do tumor, o que é fisiologicamente realista (Loizides et al., 2015). Neste trabalho, utilizamos três modelagens fracionárias, vistos no Capítulo 3, nos conjuntos de dados de 8 camundongos. Em cada rato, foi analisado o crescimento de dois tumores, tumor 1 (T1) e tumor 2 (T2), escolhidos aleatoriamente. A Tabela 3 é referente aos valores do parâmetro μ_g (tempo de duplicação de cada tumor) em cada rato/tumor.

Tabela 3: Tempo de duplicação tumoral, μ_g , de cada camundongo em seus respectivos tumores.

<i>Camundongo</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>
01	6,650	8,256
02	9,646	13,381
03	24,312	23,510
04	12,328	8,450
05	27,251	19,439
06	21,792	22,155
07	13,865	11,645
08	8,149	6,244

5.4 Modelagem Fracionária

Embora os pesquisadores já tenham relatado excelentes resultados em várias monografias e artigos, ainda há um grande número de fenômenos não locais inexplorados e à espera de serem descobertos (Sun et al., 2018). Segundo Atici & Sengul (2010), o cálculo fracionário é um campo emergente que recentemente chamou a atenção de disciplinas teóricas e aplicadas. Durante as duas últimas décadas, tem sido aplicado com sucesso em problemas de biologia, onde a não-localidade desempenha um papel crucial. Neste sentido, Bolton et al. (2014) obtiveram grandes

resultados quando utilizaram a modelagem fracionária no modelo de Gompertz aplicado em dados de crescimento tumoral. O mesmo será feito a seguir com o modelo proposto por Loizides et al. (2015) em junção com o conjunto de dados fornecidos pelos autores, no entanto, o parâmetro de correção dimensional (τ) será inserida na modelagem.

Este trabalho utiliza os três tipos de modelagem fracionária vistos na Seção 3.1. O objetivo é descrever o volume tumoral (HPV 16) de maneira mais realista, e analisar nas diferentes modelagens, quais os valores de τ e β o modelo de Gompertz fracionário se adequa melhor.

Modelagem Fracionária 1 (MF1)

Nesta modelagem, τ e β surgem como dois novos parâmetros do modelo:

$$\frac{1}{\tau^{1-\beta}} \frac{d^\beta T(t)}{dt^\beta} = \frac{1}{\mu_g} \ln \left[\frac{\ln(\theta_g/T_0)}{\ln(\theta_g/2T_0)} \right] T(t) \ln \left(\frac{\theta_g}{T(t)} \right). \quad (76)$$

Modelagem Fracionária 2 (MF2)

Assumiremos que $\tau = \frac{1}{r}$, sendo $r = \frac{1}{\mu_g} \ln \left[\frac{\ln(\theta_g/T_0)}{\ln(\theta_g/2T_0)} \right]$. Assim, a MF2 será, como visto na Tabela 1,

$$\frac{d^\beta T(t)}{dt^\beta} = r^\beta T(t) \ln \left(\frac{\theta_g}{T(t)} \right). \quad (77)$$

Modelagem Fracionária 3 (MF3)

Gómez-Aguilar et al. (2012, 2013, 2015); Tavoni (2019) propuseram a substituição $\tau = \frac{\beta}{r}$, com o intuito de deixar a solução do modelo com apenas um parâmetro a ser variado, a ordem da derivada fracionária (β). Assim, como visto na Tabela 1, a MF3 tem a forma,

$$\frac{d^\beta T(t)}{dt^\beta} = \beta^{1-\beta} r^\beta T(t) \ln \left(\frac{\theta_g}{T(t)} \right), \quad (78)$$

sendo $r = \frac{1}{\mu_g} \ln \left[\frac{\ln(\theta_g/T_0)}{\ln(\theta_g/2T_0)} \right]$.

5.5 Programação / Softwares

Na implementação do método de Grünwald-Letnikov, foi utilizado o Code::Blocks em linguagem C, cujas soluções fracionárias das diferentes modelagens discretizadas, descritas a seguir, equação (79), equação (80) e equação (81), foram descritas em arquivo .dat. Para a exibição gráfica dessas curvas, foi utilizado o programa Xmgrace.

O conjunto de dados fornecido por Loizides et al. (2015), foi via planilha do EXCEL. Os dados estão datados com os valores das três medições do comprimento e largura de cada tumor presente em cada rato. Foi necessário, calcular a média de cada comprimento e largura e utilizar a fórmula do cálculo do volume tumoral, equação (74). Os valores obtidos foram salvos em arquivos .dat, a fim de utilizá-los para plotagem de gráficos e cálculo da raiz do erro quadrático médio. Foi fornecido documento auxiliar (Word) com alguns gráficos e a imagem da Figura 14 referente ao desenvolvimento tumoral para a realização das medições.

Certamente o custo computacional da modelagem 1 é maior referente a modelagem 2 e 3, por possuir dois parâmetros a serem variados. Nesse sentido, o programa foi executado da seguinte maneira,

Modelagem 1: β variando em 0,05 no intervalo de $(0, 1]$ e τ variando em 1,0 no intervalo de $[1, 40]$;

Modelagem 2 e 3: Nestas duas modelagens apenas o valor da derivada fracionária β será variado, sendo seu custo computacional mais favorável. Assim foi estabelecido sua variação no valor de 0,001 no intervalo de $(0, 1]$.

5.6 Discretização

Exibiremos as soluções aproximadas das três modelagens fracionárias (76), (77) e (78) pelo método de Grünwald-Letnikov juntamente com sua solução do modelo clássico (75). Além disso, faremos a análise da convergência do método quando variamos o valor do passo h .

Discretização da Modelagem Fracionária 1 (MF1)

A discretização explícita pelo método de Grünwald-Letnikov da MF1 é da forma,

$$T_n = \omega_n^{(\beta-1)} T_0 - \left(\sum_{j=1}^n \omega_j^{(\beta)} T_{n-j} \right) + h^\beta \left[\frac{\tau^{1-\beta}}{\mu_g} \ln \left[\frac{\ln(\theta_g/T_0)}{\ln(\theta_g/2T_0)} \right] T_{n-1} \ln \left(\frac{\theta_g}{T_{n-1}} \right) \right]. \quad (79)$$

Na Figura 15 está a simulação da modelagem fracionária 1 quando alteramos o valor do passo h . Os parâmetros utilizados foram a partir da estimação dos parâmetros do HPV 16 de Loizides et al. (2015), como vistos na Seção 5.3. Assumi-se $T_0 = 3,34$, $\theta_g = 106 \text{ mm}^3$ e $\mu_g = 24,312$. A análise foi feita para diferentes valores de β e τ , próximos aos extremos de $(0, 1]$ e $[1, 40]$, respectivamente.

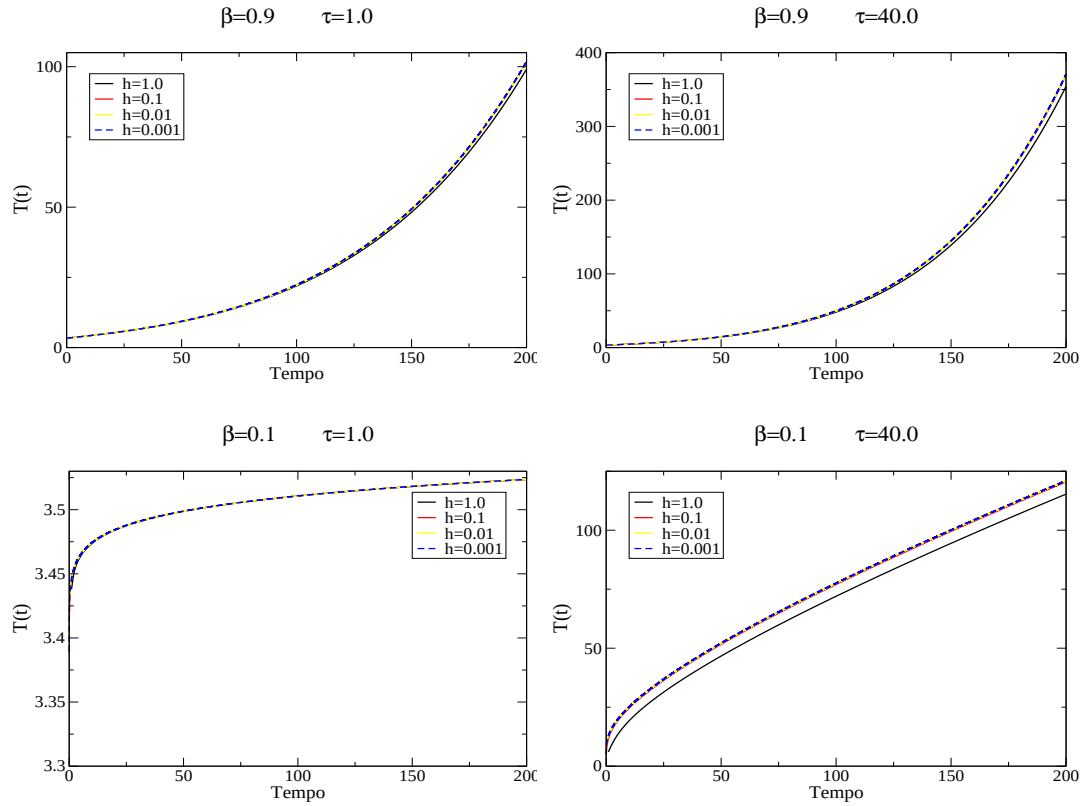


Figura 15: Modelagem fracionária 1 para diferentes valores de h (passo).

Discretização da Modelagem Fracionária 2 (MF2)

A discretização explícita pelo método de Grünwald-Letnikov da MF2 é da forma,

$$T_n = \omega_n^{(\beta-1)} T_0 - \left(\sum_{j=1}^n \omega_j^{(\beta)} T_{n-j} \right) + (hr)^\beta T_{n-1} \ln \left(\frac{\theta_g}{T_{n-1}} \right), \quad (80)$$

assumindo que $\tau = \frac{1}{r}$ e $r = \frac{1}{\mu_g} \ln \left[\frac{\ln(\theta_g/T_0)}{\ln(\theta_g/2T_0)} \right]$.

Na Figura 16 está a simulação da modelagem fracionária 2 quando alteramos o valor do passo h , assumindo $T_0 = 3,34$, $\theta_g = 106 \text{ mm}^3$ e $\mu_g = 24,312$. A análise foi feita para $\beta = 0,1$ e $\beta = 0,9$.

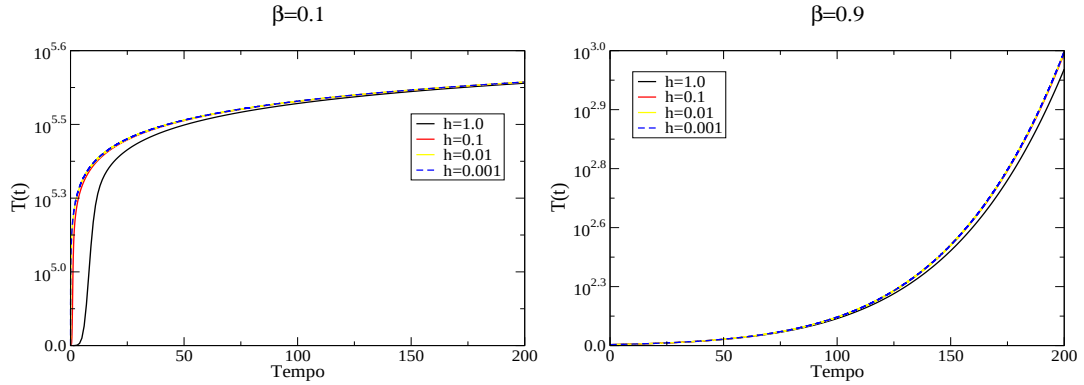


Figura 16: Modelagem fracionária 2 para diferentes valores de h (passo).

Discretização da Modelagem Fracionária 3 (MF3)

A discretização explícita pelo método de Grünwald-Letnikov da MF3 é da forma,

$$T_n = \omega_n^{(\beta-1)} T_0 - \left(\sum_{j=1}^n \omega_j^{(\beta)} T_{n-j} \right) + (hr)^\beta \beta^{1-\beta} T_{n-1} \ln \left(\frac{\theta_g}{T_{n-1}} \right), \quad (81)$$

assumindo que $\tau = \frac{\beta}{r}$ e $r = \frac{1}{\mu_g} \ln \left[\frac{\ln(\theta_g/T_0)}{\ln(\theta_g/2T_0)} \right]$.

Na Figura 17 está a simulação da modelagem fracionária 3 quando alteramos o valor do passo h , assumindo $T_0 = 3,34$, $\theta_g = 106 \text{ mm}^3$ e $\mu_g = 24,312$. A análise foi feita para $\beta = 0,1$ e $\beta = 0,9$.

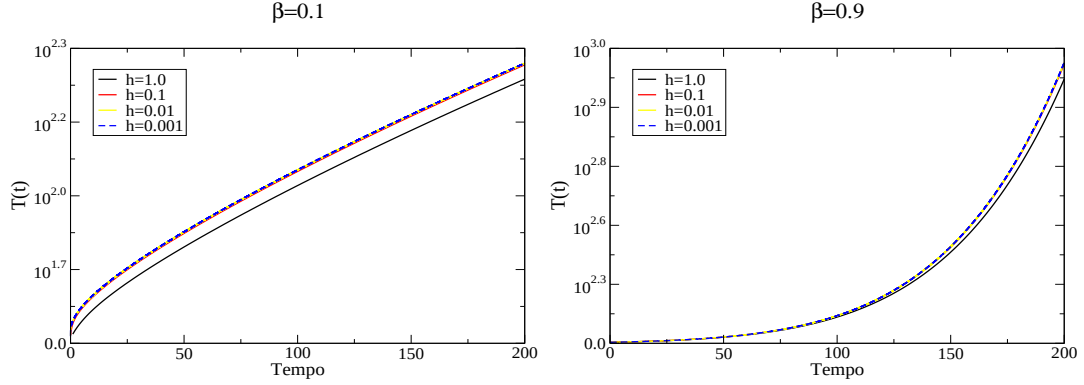


Figura 17: Modelagem fracionária 3 para diferentes valores de h (passo).

Diante dos testes computacionais e pela análise dos gráficos referentes à MF1, MF2 e MF3, nota-se que o para passo $h = 0.01$ e $h = 0.001$, as aproximações pelo método de Grünwald-Letnikov são praticamente idênticos. Além disso, o custo computacional exigido diante desses dois passos não se diferem consideravelmente, já que, o tempo de vida dos camundongos utilizados na análise do desenvolvimento do HPV 16 é inferior a 110 dias. Neste sentido, para que haja precisão maior na descrição tumoral, assumiremos $h = 0.001$ nas simulações do crescimento tumoral pelo método de Grünwald-Letnikov.

5.7 Resultados

Para comparar as diferentes modelagens com os conjuntos de dados e o modelo clássico de Gompertz, utilizamos uma das métricas baseadas em erro mais comumente usadas na literatura a raiz do erro quadrático médio (RMSE, sigla em inglês de root mean square error), essa métrica fornece medidas dos erros de previsão reais em relação ao número total de observações (Roy et al., 2016; Hallak & Filho, 2011).

$$MSE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (P_{is} - P_{io})^2, \quad (82)$$

sendo P_{is} e P_{io} , respectivamente, o valor simulado e observado (real) no mesmo tempo i , no total de N observações.

O erro quadrático médio (MSE, sigla em inglês de mean square error) é sempre positivo. Se $MSE = 0$ indica simulação perfeita.

Em adição ao MSE, a raiz quadrada de MSE, ou Raiz do Erro Quadrático Médio (RMSE), é comumente usada para expressar a precisão dos resultados numéricos e com a vantagem de que RMSE apresenta valores do erro nas mesmas dimensões da variável analisada. Definido por (Hallak & Filho, 2011),

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (P_{is} - P_{io})^2}. \quad (83)$$

A estrutura lógica para a escolha do melhor RMSE também foi em programação em C. Neste programa, apenas o menor RMSE (juntos com o conjunto de parâmetros) é exibido. Assim, na Tabela 4, estão os menores valores da raiz do erro quadrático médio para o modelo de Gompertz usual, para as modelagens fracionárias 1, 2 e 3.

Pela Tabela 4, nota-se que a utilização da modelagem fracionária 1 possibilita descrever uma curva que esteja mais próxima aos conjunto de dados na descrição do volume tumoral (HPV 16), em todos os casos de tumores nos oito camundongos estudados, foi encontrado a RMSE menor que em comparação ao modelo usual.

O mesmo não acontece nas modelagens 2 e 3, apesar de encontrar, em alguns casos, uma curva cuja RMSE seja menor, a curva exibida não difere muito da modelagem usual, quando $\beta = 1$. Note que os erros em ambas modelagens, são muito próximas, e ainda assim, em comparação com a modelagem 2, a modelagem 3 possui, em todos os casos, RMSE menor.

Tabela 4: Menor erro quadrático médio para a modelagem de Gompertz usual (RMSE - Usual), modelagem fracionária 1 (RMSE - MF1), modelagem fracionária 2 (RMSE - MF2) e modelagem fracionária 3 (RMSE - MF3) referente ao volume de dois tumores presentes em cada camundongo.

<i>Camundongo/tumor</i>	<i>RMSE - Usual</i>	<i>(RMSE - MF1)</i>	<i>(RMSE - MF2)</i>	<i>(RMSE - MF3)</i>
01/T1	95,433537	53,645854	—	—
01/T2	35,546764	26,540644	34,261114	34,260247
02/T1	29,672261	26,871363	—	—
02/T2	7,931534	7,875550	—	—
03/T1	11,662456	8,815229	—	—
03/T2	14,214238	11,197725	—	—
04/T1	19,956067	11,312258	19,955375	19,955373
04/T2	24,045986	13,909315	—	—
05/T1	12,623633	11,208521	12,565639	12,565525
05/T2	11,890728	8,333709	11,890191	11,890190
06/T1	50,905538	45,657929	50,884026	50,883930
06/T2	8,446042	6,247425	8,351048	8,350951
07/T1	40,226546	20,914821	40,179402	40,179277
07/T2	16,865165	12,657300	16,837984	16,837970
08/T1	47,578958	32,780956	47,290761	47,290203
08/T2	28,848499	23,101748	—	—

A seguir estão os gráficos (8 camundongos / dois tumores) com as modelagens 1 e 3 (quando houver) com a menor RMSE, juntamente com o conjunto de dados exibindo o volume tumoral e o modelo usual de Gompertz. Não será exibida a modelagem 2 por ser muito próxima da modelagem 3 e facilitar a compreensão gráfica.

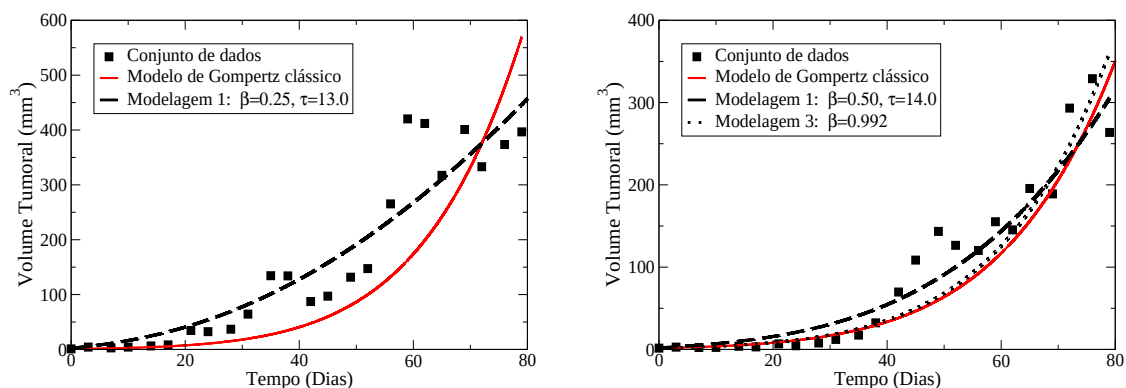


Figura 18: Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 01.

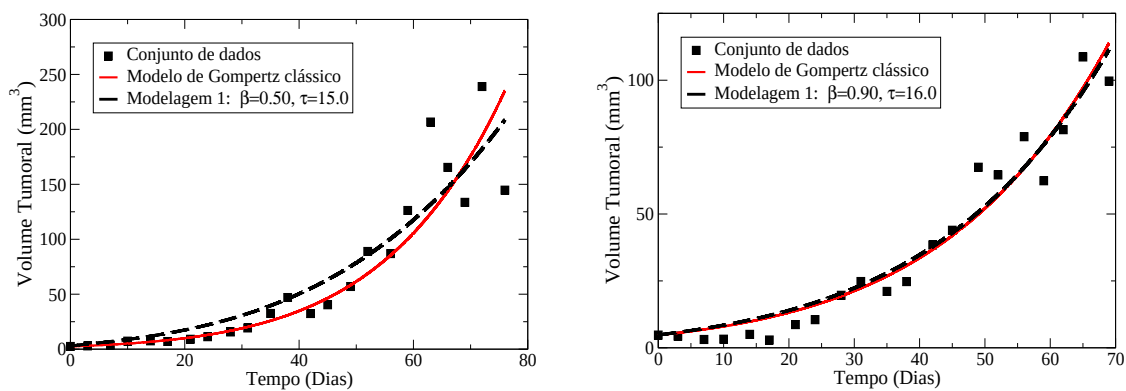


Figura 19: Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 02.

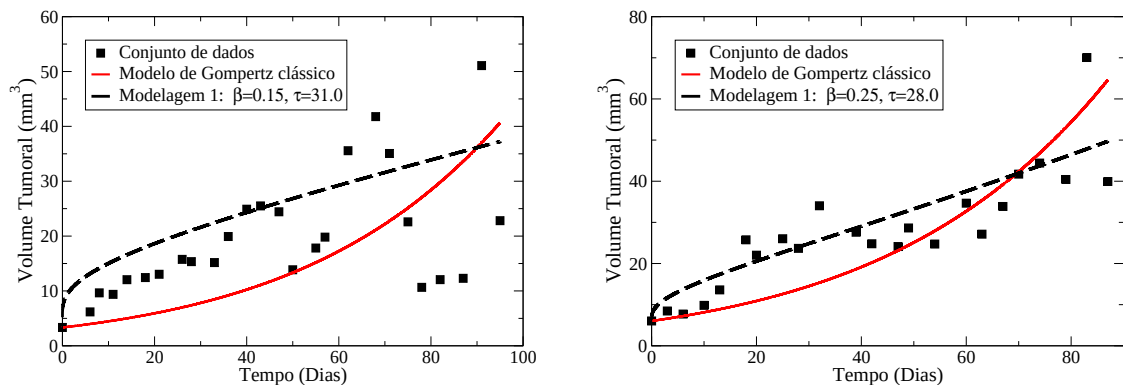


Figura 20: Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 03.

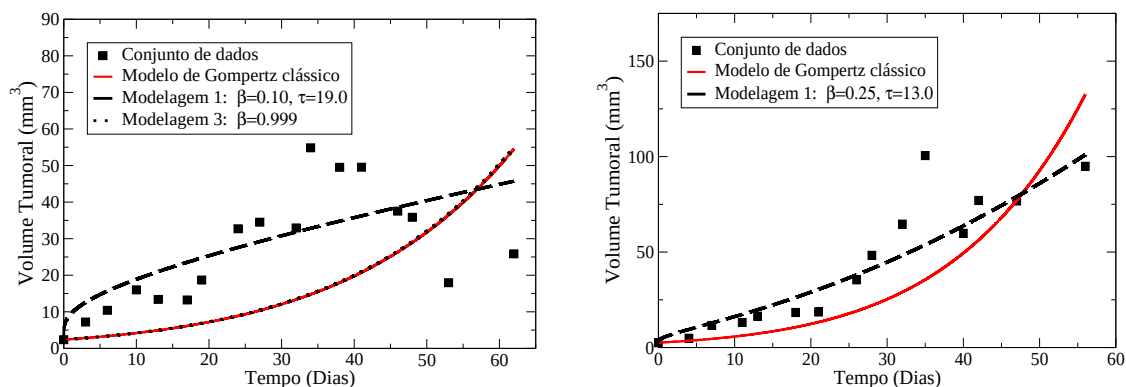


Figura 21: Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 04.

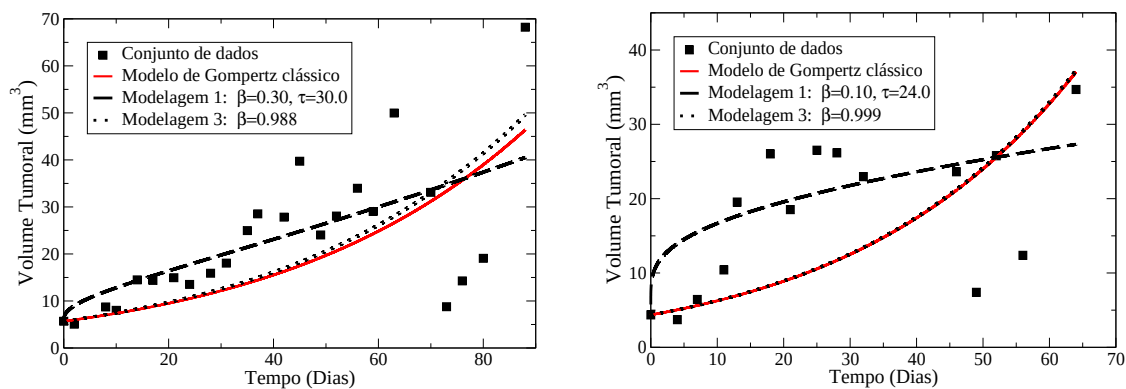


Figura 22: Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 05.

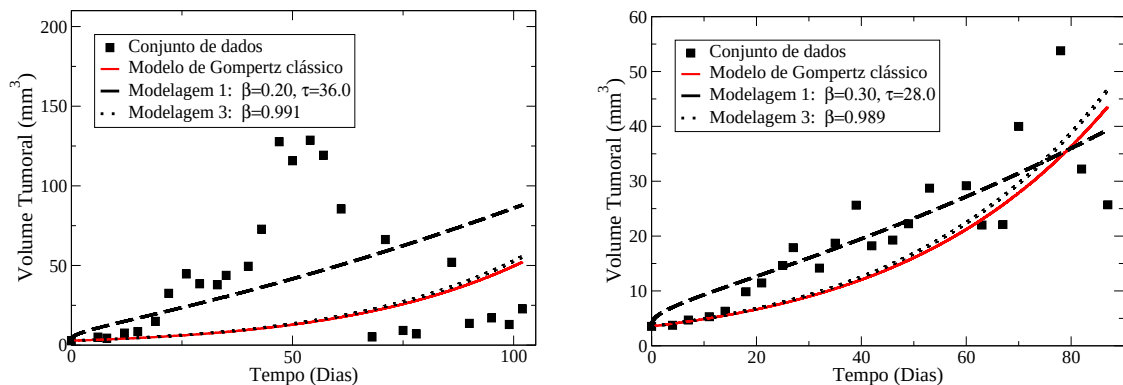


Figura 23: Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 06.

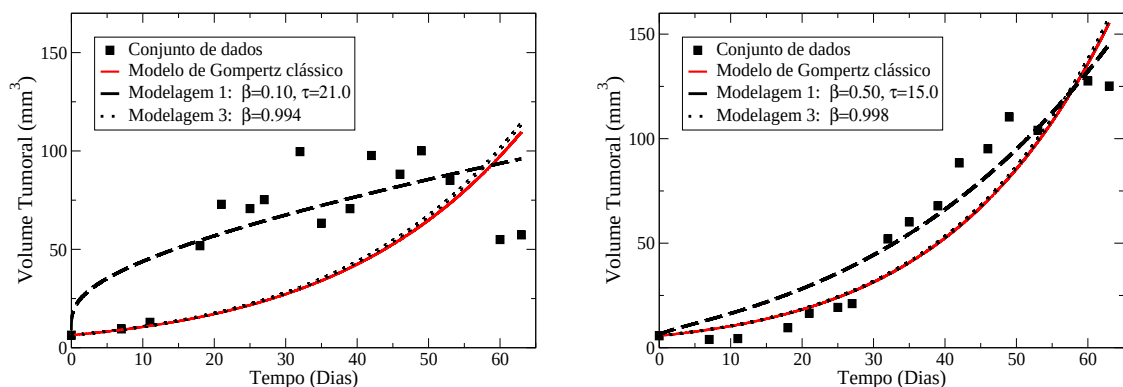


Figura 24: Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 07.

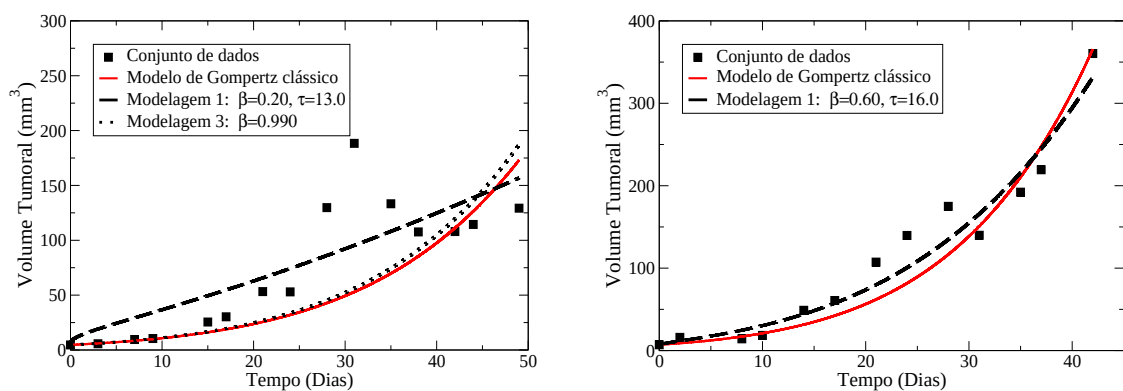


Figura 25: Curvas de crescimento tumoral do Camundongo 08.

5.8 Observações Teóricas

Os resultados fornecem fortes evidências de que a taxa de crescimento tumoral é específica, quase todos os tumores registados para cada camundongo exibem taxas de crescimento semelhantes, Tabela 3. A variabilidade inter-camundongo é consideravelmente maior que a variabilidade intra-camundongo, produzindo dois grupos distintos de camundongos que exibem tumores de crescimento lento e rápido, como por exemplo o camundongo 05 e 01, respectivamente. Os camundongos utilizados foram criados em um fundo genético puro escolhido para minimizar a variação genética no momento do início do tumor. Rearranjos genéticos e variações intrínsecas durante a maturação do sistema imune podem contribuir para uma fonte de variação genética entre diferentes camundongos (Kosmrlj et al., 2008). Alternativamente, ou além disso, a variação genética devida a mutações estocásticas (vs. herdadas) pode explicar as diferenças observadas (Loizides et al., 2015).

Na execução em C da Modelagem 1, nota-se que a curva com menor RMSE está nas proximidades de um valor específico de τ . Na Tabela 5 está a simulação do tumor 2 no camundongo 07, cujo valor de β e τ são exibidos a partir do menor RMSE.

Note, mesmo que β esteja variando, o valor do parâmetro τ cujo menor RMSE está sempre entre os valores 15 e 16, β foi variado até que a raiz do erro quadrático médio fosse o menor encontrado, $\beta = 0.50$. Este fato aconteceu na maior parte das simulações quando não há uma discrepância grande dos dados reais. Esta informação facilitaria em futuras programações sobre esta modelagem, o que ajudaria em relação ao custo computacional.

Na Figura 26, estão as menores RMSE comparado com o modelo de Gompertz clássico do camundongo 07/T2 (cujos parâmetros estão descritos em negrito na Tabela 5), até encontrar o melhor conjunto de parâmetros com menor RMSE.

Vale também ressaltar que o valor do parâmetro τ presente na modelagem 1 dos dois tumores em cada camundongo não se diferem tanto. Como mostra

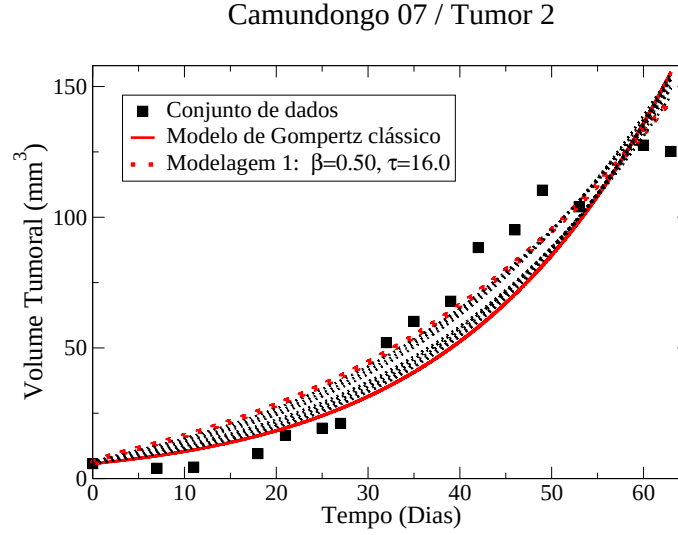


Figura 26: Curvas com menores RMSE a partir do modelo clássico até $\beta = 0,50$ e $\tau = 16,0$.

a tabela 6.

Note que para o camundongo 01, no primeiro tumor na modelagem 1, $\tau = 13$ e no segundo tumor $\tau = 14$. No camundongo 02, $\tau = 15$ e $\tau = 16$, respectivamente. No camundongo 03, $\tau = 31$ e $\tau = 28$ e assim por diante. O que facilitaria a descoberta do valor do parâmetro τ na modelagem de futuros tumores presentes no mesmo camundongo. O valor deste parâmetro começa a se dispersar quando existe uma variabilidade maior no volume tumoral com o passar dos dias, como nos ratos 05, 06 e 07.

Nas modelagens 2 e 3, o tempo para conseguir o melhor valor da raiz do erro quadrático médio (e que seja menor que o RMSE do modelo de Gompertz usual), em comparação com a modelagem 1 é menor, visto que o valor ideal para β está próximo de 1.

O que difere entre a modelagem 2 e 3 é $\beta^{1-\beta}$ presente na modelagem 3. Na escolha da melhor RMSE, β está muito próximo de 1, o que explica no fato de ambas terem praticamente a mesma RMSE. Já que para valores de β próximos a 1, $\beta^{1-\beta} \rightarrow 1$.

Na Figura 27, estão as menores RMSE comparado com o modelo de Gompertz clássico, a variação da ordem fracionária com sua respectiva RMSE, estão descritos na Tabela 7 (simulação do camundongo 06 / T2).

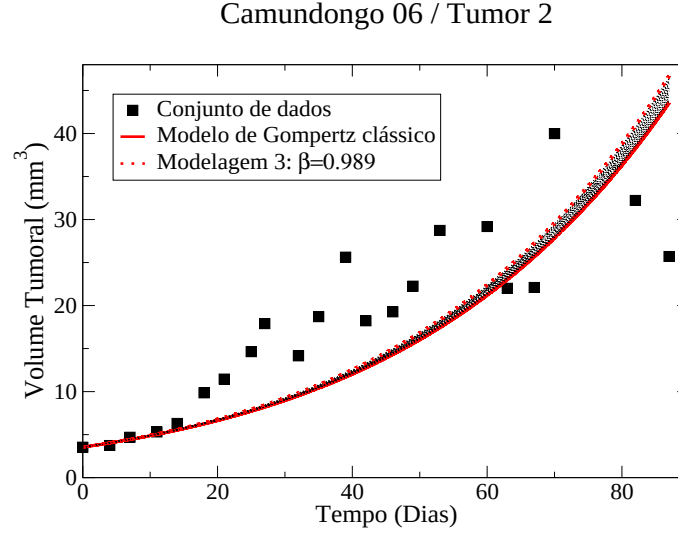


Figura 27: Curvas com menores RMSE a partir do modelo clássico até $\beta = 0,989$.

Note que quando há a diminuição da derivada fracionária, inicialmente, a RMSE também passa a diminuir (no caso em que conseguimos uma melhor aproximação dos dados reais). No entanto, o valor de β , como citado anteriormente, é próximo de 1. Isso acontece pelo fato dessas duas modelagens (2 e 3) ter o comportamento da curva de solução próxima ao modelo clássico. Além disso, quando existe a diminuição de derivada fracionária, há o aumento nos valores no gráfico. A grande diferença da modelagem 1 é que para diferentes valores do parâmetro τ , podemos ter curvas que estejam com crescimento menos elevado que o próximo modelo clássico (ordem inteira). Veja na Figura 28 as curvas para as três modelagens variando $\beta = 1$, $\beta = 0,9$, $\beta = 0,6$ e $\beta = 0,3$, e para modelagem 1, $\tau = 30$ e $\tau = 10$. As condições iniciais e valores dos parâmetros dos modelos são referentes ao camundongo 3, tumor 1.

Apesar das modelagens 2 e 3 terem o mesmo comportamento gráfico, nota-se, pela Figura 28, que a modelagem 2 tende a ser a primeira modelagem a

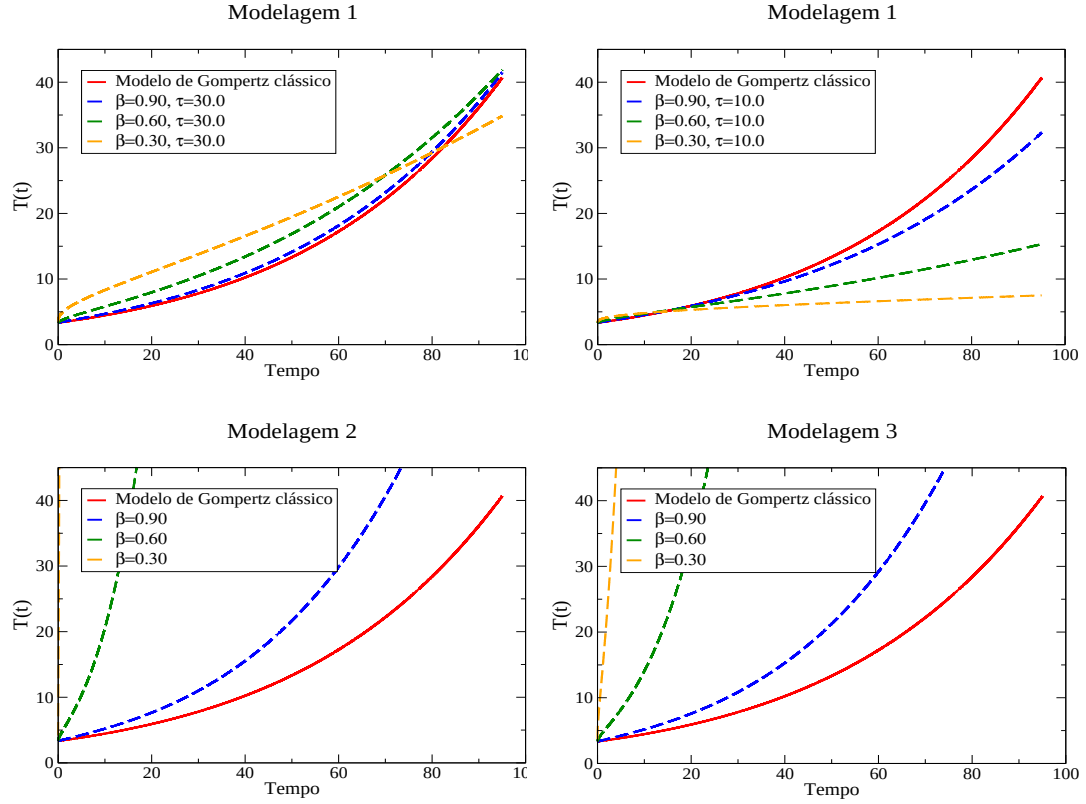


Figura 28: Comportamento gráfico das três modelagens quando variado τ (modelagem 1) e o valor da ordem da derivada fracionária β .

atingir a capacidade de suporte do modelo. A modelagem 1 nos leva a uma grande possibilidade de curvas a serem estudadas. Como visto nas teorias do cálculo fracionário, em alguns casos, a diminuição da ordem da derivada fracionária implica na menor variação de crescimento (Kuroda et al., 2017b). O mesmo ocorre com este modelo, apesar de não parecer evidente, estamos considerando a capacidade de suporte do volume tumoral muito elevado em um período curto de tempo. O que nos leva a pensar em uma maior taxa de variação. Vide instantes iniciais da Figura 5. No entanto, dependendo do valor referente a correção dimensional τ , podemos obter essa menor variação de crescimento mesmo nos instantes iniciais.

Fica evidente a importância de escolher a melhor modelagem, quando se trata de modelos com dados reais. Neste trabalho vimos que, apesar de deixar β

e τ livres na modelagem 1, mesmo com o custo computacional maior, conseguimos resultados satisfatórios na descrição do volume tumoral (HPV 16). Isso não implica que esta modelagem seja melhor que a modelagem 2 e 3, no entanto, para este conjunto de dados e com os parâmetros estabelecidos com os estudos de (Loizides et al., 2015), esta modelagem conseguiu ajustar as curvas mais próximas do desenvolvimento do volume tumoral. Vale ressaltar também a existência de outras modelagens fracionárias, estas podem por sinal, serem “melhores” ou “piores”, no sentido de ajuste dos dados, que as estudadas neste trabalho. Para qualquer conjunto finito de pontos, consegue-se um polinômio que passa por todos eles, no entanto, seu comportamento, quando queremos descrever algum caso biológico, pode não ser o mais adequado. Nas modelagens aqui realizadas, damos ênfase ao fato de que apesar das curvas estarem próximas aos dados reais, seu comportamento é o esperado quando consideramos o desenvolvimento natural do tumor.

Tabela 5: Desenvolvimento do programa informando o menor RMSE referente ao camundongo 07/T2 (Modelagem 1).

β	τ	RMSE - MF1
1,00	—	16,865165
	17	16,382076
0,95	16	16,367973
	15	16,373660
	16	15,890372
0,90	15	15,874839
	14	15,958304
	16	15,428412
0,85	15	15,371915
	14	15,557109
	16	14,977041
0,80	15	14,873507
	14	15,235464
	16	14,531101
0,75	15	14,397208
	14	15,044312
	16	14,087423
0,70	15	13,974698
	14	15,050011
	17	15,448617
0,65	16	13,648768
	15	13,658322
	17	15,520482
0,60	16	13,230770
	15	13,527676
	17	15,591018
0,55	16	12,873332
	15	13,692143
	17	15,634528
0,50	16	12,657300
	15	14,282880
	17	15,643410
0,45	16	12,722966
	15	15,730913
	17	15,652147
0,40	16	13,276287
	15	17,239718

Tabela 6: Valor do parâmetro τ na Modelagem 1 para cada camundongo com seu respectivo tumor .

Camundongo	T1	T2
01	13	14
02	15	16
03	31	28
04	19	13
05	30	24
06	36	28
07	21	15
08	13	16

Tabela 7: Desenvolvimento do programa informando o menor RMSE referente ao camundongo 06/T2 (Modelagem 3).

β	RMSE - MF3
1,000	8,446042
0,999	8,430798
0,998	8,416758
0,997	8,403960
0,996	8,392443
0,995	8,382246
0,994	8,373406
0,993	8,365964
0,992	8,359957
0,991	8,355426
0,990	8,352411
0,989	8,350951
0,988	8,351085
0,987	8,352853
0,987	8,356294

6 CONCLUSÕES

O câncer surge a partir de mutações, causadas no DNA celular, que resultam na multiplicação descontrolada destas células, dando origem a uma massa tumoral que pode comprometer o funcionamento de órgãos e tecidos, e, consequentemente, do organismo como um todo (Martin et al., 2015). Neste trabalho buscamos, através do modelo de Gompertz fracionário, analisar o desenvolvimento tumoral causado pela infecção do papilomavírus humano de alto risco (HPV 16), que representa atualmente o fator de risco mais importante na gênese do carcinoma de colo uterino.

É improvável que os dados do crescimento de tumores humanos sejam superados em breve para a maioria dos tipos de câncer. A modelagem de tumores de animais experimentais, predominantemente camundongos, é a melhor alternativa. Nossos resultados mostram que o crescimento *in vivo* do tumor em camundongo transgênico que expressam os oncogenes E6 e E7 tratados com DMBA / TPA (inicializador e promotor do HPV 16), são altamente variáveis dentro e entre indivíduos e que o modelo Gompertz pode ser usado para capturar as características gerais dessa variabilidade (Loizides et al., 2015). A modelagem fracionária, cujo efeito de memória é considerado, mostrou-se útil para descrever e explicar o desenvolvimento do volume tumoral.

Neste trabalho utilizamos três casos de modelagem fracionária, modelagens que surgiram a partir da nova modelagem fracionária quando inserimos o parâmetro τ , cuja função é corrigir dimensionalmente a imprecisão da modelagem antiga. Em resumo, ao resolver uma equação diferencial ordinária de primeira ordem, supõem que ambos os lados da equação tenham a mesma dimensão, $tempo^{-1} = s^{-1}$. Para considerar a versão fracionária, troca-se $\frac{d}{dt} \rightarrow \frac{d^\beta}{dt^\beta}$, se a função $f(t)$ for exata-

mente a mesma, é conveniente que o operador do lado esquerdo siga tendo dimensão s^{-1} . A inserção do novo parâmetro τ , cuja dimensão é $[\tau] = s$ corrige dimensionalmente, $\frac{1}{\tau^{1-\beta}} \frac{d^\beta}{dt^\beta}$, pois passa a ser uma derivada no tempo no sentido usual.

As três modelagens citadas acima foram a partir da escolha do parâmetro τ , na primeira modelagem deixamos a ordem da derivada e o parâmetro de correção dimensional livres, na segunda modelagem τ está em função do valor do parâmetro presente no modelo de Gompertz e na terceira modelagem, τ é a razão entre a ordem da derivada fracionária e o parâmetro do modelo de Gompertz. Nota-se que as três modelagens possuem características específicas, que, apesar da primeira modelagem ter custo computacional maior para ser resolvida, conseguimos ajustar a curva de solução mais próximas aos dados reais na descrição do volume tumoral pela infecção do HPV 16.

Trabalhar métodos numéricos referentes aos modelos fracionários é um cuidado que deve ser tomado. Existe grande risco ao extrapolar esta modelagem com os métodos numéricos demonstrados apenas para equações diferenciais de ordem inteira. Vimos que a técnica do multi-passos com transformada diferencial generalizada (MSGDTM), produz soluções imprecisas a partir do segundo passo, o problema é explicado em termos da não localidade da derivada de Caputo e das propriedades da transformada diferencial generalizada (Kuroda et al., 2019). Já 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 trabalho pode abrir novos horizontes sobre as diferentes modelagens fracionárias utilizando a sua correção dimensional. Comprovamos que o cálculo fracionário aplicado em modelos matemáticos pode de fato descrever, em alguns casos, fenômenos de maneira mais realista. Essa ferramenta possibilitou analisar o crescimento do volume tumoral causado pela infecção do HPV 16. Neste sentido, mesmo com os camundongos eutanasiados, poderíamos prever o desenvolvimento tumoral em tempos futuros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, V.; GUEDES, I. Osciladores harmônicos amortecidos dependentes do tempo. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v.35, n.4, p.1–9, 2013.

AHMED, E.; ELGAZZAR, A. S. On fractional order differential equations model for nonlocal epidemics. **Physica A**, v.379, n.2, p.607–614, 2007.

AKMAN YILDIZ, T.; ARSHAD, S.; BALEANU, D. New observations on optimal cancer treatments for a fractional tumor growth model with and without singular kernel. **Chaos, Solitons & Fractals**, v.117, p.226–239, 2018.

ALMEIDA, R. A Caputo fractional derivative of a function with respect to another function. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.44, n.2017, p.460–481, 2017.

AREA, I.; LOSADA, J.; NIETO, J. J. A note on the fractional logistic equation. **Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications**, v.444, p.182–187, 2016.

ARSHAD, S.; SOHAIL, A.; JAVED, S. Dynamical study of fractional order tumor model. **International Journal of Computational Methods**, v.12, n.5, p.1–12, 2015.

ARTIN, E. **The Gamma Function**. New York: Holt, Rinehart, and Winston, 1964. 39p.

ATANGANA, A. On the new fractional derivative and application to nonlinear Fisher's reaction-diffusion equation. **Applied Mathematics and Computation**, v.273, n.2016, p.948–956, 2016.

ATANGANA, A.; BADR, S. Analysis of the Keller-Segel model with a fractional derivative without singular kernel. **Entropy**, v.17, n.6, p.4439–4453, 2015.

ATANGANA, A.; GÓMEZ-AGUIAR, J. F. Numerical approximation of Riemann-Liouville definition of fractional derivative: From Riemann-Liouville to Atangana-Baleanu. **Wiley Online Library**, v.34, n.5, p.1502–1523, 2017.

ATICI, F. M.; SENGUL, S. Modeling with fractional difference equations. **Journal of Mathematical Analysis and Applications**, v.369, p.1–9, 2010.

BABA, I. A. A fractional-order bladder cancer model with BCG treatment effect. **Computational and Applied Mathematics**, v.38, p.1–8, 2019.

BALEANU, D.; TENREIRO MACHADO, J. A.; LUO, A. C. J. **Fractional Dynamics and Control**. New York: Springer, 2012.

BASSALO, J. M.; CATTANI, M. S. D. **Osciladores Harmônicos Clássicos Quânticos**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2009. 160p.

BERTOLOTTO, R. R.; CAMARGO, R. F. Equações diferenciais fracionárias em engenharia. In: CONGRESSO DE MATEMÁTICA APLICADA E COMPUTACIONAL, 2, Vitória - ES, 2015. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics**; resumos. UFES: SBMAC, 2015. 1-2.

BHARTI, A. C.; SHUKLA, S.; MAHATA, S.; HEDAU, S.; DAS, B. C. Antihuman papillomavirus therapeutics: facts & future. **Indian Journal of Medical Research**, v.130, n.3, p.296–310, 2009.

BOLTON, L.; CLOOT, A. H. J. J.; CHOOMBIE, 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.187–209, 2014.

BOUVARD, V.; BAAN, R.; STRAIF, K.; GROSSE, Y.; SECRETAN, B.; EL GHIS-SASSI, F.; BENBRAHIM-TALLAA, L.; GUHA, N.; FREEMAN, C.; GALICHET, L.; COGLIANO, V. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. **Lancet Oncology**, v.10, n.4, p.321–322, 2009.

BRUNO-ALFONSO, A.; VASCONCELLOS, L. A. S.; KURODA, L. K. B.; CAMARGO, R. F. Tratamento analítico-numérico da equação logística com derivada fracionária de Caputo. In: ENCONTRO REGIONAL DE MATEMÁTICA APLICADA E COMPUTACIONAL, Bauru, 2019. **Caderno de trabalhos completos e resumos**; resumos. UNESP: SBMAC, 2019. 362-368.

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

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

CAPUTO, M. Linear model of dissipation whose Q is almost frequency independent-II. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.13, n.5, p.529–539, 1967.

CAPUTO, M.; FABRIZIO, M. On the notion of fractional derivative and applications to the hysteresis phenomena. **Meccanica**, v.52, n.13, p.3043–3052, 2017.

CAPUTO, M.; FRABRIZIO, M. A new definition of fractional derivative without singular kernel. **Progress in Fractional Differentiation and Applications**, v.1, n.2, p.73–85, 2015.

CARDOSO, L. C. Modelagem matemática para a hepatite B por meio da derivada fracionária de Caputo. Botucatu, 2019. 104p. Tese (Doutorado) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

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

DE CARVALHO, M. D.; OTTONI, J. E. Introdução ao cálculo fracionário com aplicações. **Revista de Matemática de Ouro Preto**, v.1, p.50–77, 2018.

CHECHKIN, A. V.; GORENFLO, R.; SOKOLOV, I. M. Fractional diffusion in inhomogeneous media. **Journal of Physics A: Mathematical and General**, v.38, n.42, p.679–684, 2005.

CHEN, W. C. Nonlinear dynamics and chaos in a fractional-order financial system. **Chaos, Solitons and Fractals**, v.36, n.5, p.1305–1314, 2008.

CHEN, Y. Q.; MOORE, K. L. Discretization schemes for fractional-order differentiators and integrators. **IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Fundamental Theory and Applications**, v.49, n.3, p.363–367, 2002.

CINIELLO, A. P. B.; PEREIRA, J. T.; BAVASTRI, C. A. Implementação da função Mittag-Leffler do modelo de Zener fracionário para caracterização de materiais viscoelásticos no domínio do tempo. In: SIMPÓSIO DE MÉTODOS NUMÉRICOS EM ENGENHARIA, Curitiba, 2017. ; resumos. Campus Centro Politécnico da Universidade Federal do Paraná: CESEC, 2017. 1-6.

CLAIRAMBAULT, J. Modelling physiological and pharmacological control on cell proliferation to optimise cancer treatments. **Mathematical Modelling of Natural Phenomena**, v.4, p.16–67, 2009.

DEAKIN, M. A. B. Archive for history of exact sciences. **Springer**, v.25, n.4, 1981.

DESHPANDE, A. S.; DAFTARDAR-GEJJI, V.; SUKALE, Y. V. On Hopf bifurcation in fractional dynamical systems. **Chaos Solitons Fractals**, v.98, p.189–198, 2017.

DIETHELM, K. **The analysis of fractional differential equations: An application-oriented exposition using differential operators of Caputo type.** Berlin: Springer, 2010. 262p.

DIETHELM, K.; FORD, N. J.; FREED, A. D.; LUCHKO, Y. Algorithms for the fractional calculus: A selection of numerical methods. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, v.194, p.743–773, 2005.

DIETHELM, K.; LUCHKO, Y. Numerical solution of linear multi-term initial value problems of fractional order. **Journal of Computational Analysis and Applications**, v.6, p.1–21, 2004.

D'OVIDIO, M.; LORETI, P.; AHRABI, S. S. Modified fractional logistic equation. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v.505, n.1, p.818–824, 2018.

DU, M.; WAND, Z.; HU, H. Measuring memory with the order of fractional derivative. **Scientific Reports**, v.3, n.1, p.1–3, 2013.

EBENEZER, B.; AWUAH-WERWKOH, K.; ACQUAH, J. A. Solution of HIV and malaria coinfection model using MSGDTM. **Journal of Mathematics Research**, v.7, p.181–193, 2015.

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

ERTURK, V. S.; ZAMAN, G.; MOMANI, S. A numeric-analytic method for approximating a giving up smoking model containing fractional derivatives. **Computers and Mathematics with Applications**, v.64, p.3065–3074, 2012.

FERNANDEZ-ANAYA, G.; NAVA-ANTONIO, G.; JAMOUS-GALANTE, J.; MUÑOZ-VEGA, R.; HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, E. G. Lyapunov functions for

a class of nonlinear systems using Caputo derivative. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.43, n.2017, p.91–99, 2017.

FORMAN, D.; MARTEL, C.; LACEY, C. J.; SOERJOMATARAM, I.; LORTET-TIEULENT, J.; BRUNI, L.; VIGNAT, J.; FERLAY, J.; BRAY, F.; PLUMMER, M.; FRANCESCHI, S. Global burden of human papillomavirus and related diseases. **Vaccine**, v.30, p.12–13, 2012.

FREIHAT, A.; MOMANI, S. Application of multistep generalized differential transform method for the solutions of the fractional-order Chua's system. **Discrete Dynamics in Nature and Society**, v.2012, p.1–12, 2012.

FRUNZO, L.; GARRA, R.; GIUSTI, A.; LUONGO, V. Modelling biological systems with an improved fractional Gompertz law. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, p.1–21, 2019.

GARLAND, S. M.; WADDELL, R.; MINDEL, A.; DENHAM, I. M.; MCCLOSKEY, J. C. An open-label phase II pilot study investigating the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women. **International Journal of STD & AIDS**, v.17, p.448–452, 2006.

GARRAPPA, R.; POPOLIZIO, M. On the use of matrix functions for fractional partial differential equations. **Mathematics and Computers in Simulation**, v.81, n.5, p.1045–1056, 2011.

GIULLIANO, A. R.; TORTOLERO-LUNA, G.; FERRER, E.; BURCHELL, A. N.; SANJOSE, S.; KJAER, S. K.; NOZ, N. M.; SCHIFFMAN, M.; BOSCH, F. X. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. **Vaccine**, v.19, n.26, p.17–28, 2008.

GÓMEZ-AGUILAR, J. F.; ROSALES, J.; GUÍA, M. RLC electrical circuit of non-integer order. **Central European Journal of Physics**, v.11, n.10, p.1–6, 2013.

GÓMEZ-AGUILAR, J. F.; ROSALES-GARCÍA, J. J.; BERNAL-ALVARADO, J. J.; CÓRDOVA-FRAGA, T.; GUZMÁN-CABRERA, R. Fractional mechanical oscillators. **Revista Mexicana de Física.**, v.58, n.9, p.348–352, 2012.

GÓMEZ-AGUILAR, J. F.; YEPEZ-MARTÍNEZ, H.; RAMÓN, C. C.; ORDUNA, I. C.; JIMÉNEZ, R. F. E.; PEREGRINO, V. H. O. Modeling of a mass-spring-damper system by fractional derivatives with and without a singular kernel. **Entropy**, v.17, n.9, p.6289–6303, 2015.

GORENFLO, R.; LOUTCHKO, J.; LUCHKO, Y. Computation of the Mittag-Leffler function $E_{\alpha,\beta}(z)$ and its derivative. **Fractional Calculus and Applied Analysis**, v.5, p.1–26, 2002.

GORENFLO, R.; MAINARDI, F. Fractional calculus: Integral and differential equations of fractional order. In: CORNELL UNIVERSITY, Udine - Itália, 2008. **International Centre for Mechanical Sciences**; resumos. Palazzo del Torso, Piazza Garibaldi: International Centre for Mechanical Sciences, 2008. 223-276.

GRIGOLETTO, E. C. Equações diferenciais fracionárias e as funções de Mittag-Leffler. Campinas, 2014. 138p. Tese (Doutorado) - Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas.

GRIGOLETTO, E. C.; OLIVEIRA, E. C. Fractional versions of the fundamental theorem of calculus. **Applied Mathematics**, v.4, p.23–33, 2013.

HALLAK, R.; FILHO, A. J. P. Metodologia para análise de desempenho de simulações de sistemas convectivos na região metropolitana de São Paulo com o modelo ARPS: sensibilidade a variações com os esquemas de advecção e assimilação de dados. **Revista Brasileira de Meteorologia**, v.26, n.4, p.591–608, 2011.

HANDAM, A. H.; FREIHAT, A. A. A new analytic numeric method solution for fractional modified epidemiological model for computer viruses. **Applications and Applied Mathematics**, v.10, p.919–936, 2015.

HANS-ULRICH, B.; BURK, R. D.; CHEN, Z.; DOORSLAER, K. V.; HAUSEN, H. Z.; ETHEL-MICHELE, V. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology**, v.401, n.1, p.70–79, 2010.

HE, S.; SUN, K.; MEI, X.; YAN, B.; XU, S. Numerical analysis of a fractional-order chaotic system based on conformable fractional-order derivative. **The European Physical Journal Plus**, v.132, n.36, p.1–11, 2017.

HIFLER, R. **Applications of Fractional Calculus in Physics**. Singapore: World Scientific, 2000. 472p.

HUANG, C.; CAO, J.; XIAO, M.; ALSAEDI, A.; HAYAT, T. Bifurcations in a delayed fractional complex-valued neural network. **Applied Mathematics and Computation.**, v.292, p.210–227, 2017.

JAVADI, A.; NEKOUKAR, V.; EBRAHIMI, M. Modeling of therapy-induced tumor growth in presence of drug resistance for melanoma cancer. In: 25TH NATIONAL AND 3RD INTERNATIONAL IRANIAN CONFERENCE ON BIOMEDICAL ENGINEERING, Pardisan, 2018. ; resumos. Shahabdanesh University: ICBME, 2018. 1-4.

DE JESUS, N. F.; DA COSTA, C. P.; FERNÁNDEZ, L. D. P.; CASTILLERO, J. B. Estudo comparativo de três algoritmos de inversão numérica da transformada de Laplace. **Revista Brasileira de Computação Aplicada**, v.9, n.1, p.63–72, 2017.

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

JUNIOR, O. B. Integral imprópria e funções eulerianas. Campo Mourão, 2010. 54p. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Matemática, Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

KANTH, A. S. V. R.; ARUNA, K. Differential transform method for solving the linear and nonlinear Klein-Gordon equation. **Computer Physics Communications**, v.180, p.708–711, 2009.

KEMPFLE, S.; SCHÄFER, I.; BEYER, H. Fractional calculus via functional calculus: theory and applications. **Nonlinear Dynamics**, v.29, p.99–127, 2002.

KILBAS, A. A.; SRIVASTAVA, H. M.; TRUJILLO, J. J. **Theory and applications of fractional differential equations**. Amsterdam: Elsevier, 2006. 540p.

KOSMRLJ, A.; JHA, A. K.; HUSEBY, E. S.; KARDAR, M.; CHAKRABORTY, A. K. How the thymus designs antigen-specific and self-tolerant T cell receptor sequences. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.105, n.43, p.16671–16676, 2008.

KURODA, L. K. B. Cálculo fracionário aplicado em dinâmica tumoral: método da transformada diferencial generalizada. Botucatu, 2016. 105p. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

KURODA, L. K. B.; BRUNO-ALFONSO, A.; MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. Aplicabilidade do método da transformada diferencial na modelagem fracionária. In: ., 1, SBMAC, 2017a. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**; resumos. São José dos Campos: CNMAC, 2017a. 1-7.

KURODA, L. K. B.; BRUNO-ALFONSO, A.; MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. Análise do método multi-passos com transformada diferencial generalizada na modelagem fracionária. **TEMA - Trends in Applied and Computational Mathematics**, v.20, n.1, p.133–147, 2019.

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, 2017b, doi:10.1007/s40314-015-0301-9.

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

LIU, X.; ZHANG, Z.; LIU, H. Consensus control of fractional-order systems based on delayed state fractional order derivative. **Asian Journal of Control**, v.19, n.6, p.1–12, 2017.

LOIZIDES, C.; IACOVIDES, D.; HADJIANDREOU, M. M.; RIZKI, G.; ACHILLEOS, A.; STRATI, K.; MITSIS, G. D. Model-based tumor growth dynamics and therapy response in a mouse model of De Novo carcinogenesis. **PloS One**, v.10, n.12, p.81–95, 2015.

LOSADA, J.; NIETO, J. J. Properties of the new fractional derivative without singular kernel. **Progress in Fractional Differentiation and Applications**, v.1, n.2, p.87–92, 2015.

LU, J. G.; CHEN, G. R. Robust stability and stabilization of fractional-order interval systems: An LMI approach. **IEEE Transactions on Automatic Control**, v.54, n.6, p.1294–1299, 2009.

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.

MAGALHAES, J. P.; THOMPSON, L.; LIMA, I.; GASKILL, D.; LI, X.; THORNTON, D.; YANG, C.; PALMER, D. A reassessment of genes modulating aging in mice using demographic measurements of the rate of aging. **Genetics**, v.208, n.4, p.1617–1630, 2018.

MAGIN, R. Fractional calculus models of complex dynamics in biological tissues. **Computers and Mathematics with Applications**, v.59, n.5, p.1586–1593, 2010.

MAINARDI, F. Fractional relaxation-oscillation and fractional diffusion-wave phenomena. **Chaos, Solitons and Fractals**, v.7, n.9, p.1461–1477, 1996.

MAINARDI, F. **Fractional Calculus and waves in linear viscoelasticity: An introduction to mathematical models**. London: Imperial College Press, 2010. 347p.

MARTIN, N. A.; PACHECO, G. C.; MANCERA, P. F. A. Um modelo matemático de câncer com quimioterapia e imunoterapia. In: 1, 2015. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics**; resumos. Natal-RN: XXXV CNMAC, 2015. 6.

MATLOB, M. A.; JAMALI, Y. The concepts and applications of fractional order differential calculus in modelling of viscoelastic systems: a primer. **Cornell University Library**, p.1–21, 2017.

MATOUK, A. E. Chaos synchronization of a fractional-order modified Van der Pol-Duffing system via new linear control, backstepping control and Takagi-Sugeno fuzzy approaches. **Complexity**, v.21, p.116–124, 2016.

MCCREDIE, M. R.; SHARPLES, K. J.; PAUL, C.; BARANYAI, J.; MEDLEY, G.; JONES, R. W.; SKEGG, D. C. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. **Lancet Oncology**, v.9, n.5, p.425–434, 2008.

MEDEIROS, M. L.; SANTOS, A. C. Sobre a dinâmica de partículas carregadas em campos elétricos e magnético. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v.39, n.1, p.1–8, 2017.

METZLER, R.; KLAFTER, J. The random walk's guide to anomalous diffusion; a fractional dynamics approach. **Physics Reports**, v.339, n.1, p.1–77, 2010.

MICHELSON, S.; GLICKSMAN, A.; LEITH, J. Growth in solid heterogeneous human colon adenocarcinomas: comparison of simple logistical models. **Cell Proliferation**, v.20, p.343–355, 1987.

MIRABELLO, L.; YEAGE, M.; CULLEN, M.; BOLAND, J. F.; CHEN, Z.; WENTZENSEN, N.; ZHANG, X.; YU, K.; YANG, Q.; MITCHELL, J.; ROBERSON, D.; BASS, S.; XIAO, Y.; BURDETT, L.; RAINE-BENNETT, T.; LOREY, T.; CASTLE, P. E.; BURK, R. D.; SCHIFFMAN, M. HPV16 sublineage associations with histology-specific cancer risk using HPV whole-genome sequences in 3200 women. **Journal of the National Cancer Institute**, v.108, p.1–9, 2016.

MIRABELLO, L.; YEAGER, M.; YU, K.; CLIFFORD, G. M.; XIAO, Y.; ZHU, B.; CULLEN, M.; BOLAND, J. F.; WENTZENSEN, N.; NELSON, C. W.; RAINE-BENNETT, T.; CHEN, Z.; BASS, S.; SONG, L.; YANG, Q.; STEINBERG, M.; BURDETT, L.; DEAN, M.; ROBERSON, D.; MITCHELL, J.; LOREY, T.; FRANCESCHI, S.; CASTLE, P. E.; WALKER, J.; ZUNA, R.; KREIMER, A. R.; BEACHLER, D. C.; HILDESHEIM, A.; GONZALEZ, P.; PORRAS, C.; BURK, R. D.; SCHIFFMAN, M. HPV16 E7 genetic conservationIs critical to carcinogenesis. **Cell**, v.170, p.1164–1174, 2017.

MIRZAEI, F. Differential transform method for solving linear and nonlinear systems of ordinary differential equations. **Applied Mathematical Sciences**, v.5, n.70, p.3465–3472, 2011.

MOMANI, S.; OBIBAT, Z. Numerical comparison of methods for solving linear differential equations of fractional order. **Chaos, Solitons and Fractals**, v.31, n.5, p.1248–1255, 2007.

MOMENZADEH, A.; SARV AHRABI, S. A comparison between numerical solutions to fractional differential equations: Adams-type predictor-corrector and multi-step generalized differential transform method. **ArXiv e-prints**, v.2012, p.1–12, 2017.

NORTON, L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. **Cancer Research**, v.48, p.7067–7071, 1988.

ODIBAT, Z.; BERTELLE, C.; AZIZ-ALAOUI, M.; DUCHAMP, G. H. E. A Multi-step differential transform method and application to non-chaotic or chaotic systems. **Computer and Mathematics with Applications**, v.12, p.1–15, 2010.

ODIBAT, Z.; MONAMI, S.; ETURK, V. S. Generalized differential transform method: Application to differential equations of fractional order. **Applied Mathematics and Computation**, v.197, p.497–477, 2008.

ODIBAT, Z. M. Differential transform method for solving Volterra integral equation with separable kernels. **Mathematical and Computer Modelling**, v.48, p.1144–1149, 2008.

OLIVEIRA, E. C. **Funções Especiais com Aplicações**. São Paulo: Livraria da Física, 2011. 306p.

OLIVEIRA, E. C.; JAROSZ, S.; JÚNIOR, J. V. Fractional calculus via Laplace transform and its application in relaxation processes. **Communications in Non-linear Science and Numerical Simulation**, v.69, p.58–72, 2019.

ONGUN, M. Y.; ARSLAN, D.; GARRAPPA, R. Nonstandard finite difference schemes for a fractional-order Brusselator system. **Advances in Difference Equations**, v.2013, n.102, p.1–13, 2013.

ORTIGUEIRA, M.; BENGOCHEA, G. A new look at the fractionalization of the logistic equation. **Physica A**, v.467, p.554–561, 2017.

OWOLAB, K. M. Mathematical modelling and analysis of love dynamics: A fractional approach. **Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications**, v.525, p.849–865, 2019.

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.

RAMA, C. K.; ROTELI-MARTINS, C. M.; DERCHAIN, S. F. M.; OLIVEIRA, E. Z. D.; ALDRIGHI, J. M.; MARIANI NETO, C. Detecção sorológica de anti-HPV 16 e 18 e sua associação com os achados do papanicolaou em adolescentes e mulheres jovens. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.52, n.1, p.1–5, 2006.

RILEY, R. R.; DUENSING, S.; BRAKE, T.; MÜNGER, K.; LAMBERT, P. F.; ARBEIT, J. M. Dissection of human papillomavirus E6 and E7 function in transgenic mouse models of cervical carcinogenesis. **Cancer Research**, v.63, n.16, p.4862–4871, 2003.

RISPOLI, V. C.; AMORIM, R.; NUNES, A. P. C. Construindo transformadas finitas usando a teoria de Sturm-Liouville. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v.40, n.4, p.1–14, 2018.

RODRIGUES, F. G.; OLIVEIRA, E. C. Introdução às técnicas do cálculo fracionário para estudar modelos da física matemática. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v.37, n.3, p.1–12, 2015.

ROY, K.; DAS, R. N.; AMBURE, P.; AHER, R. B. Be aware of error measures. Further studies on validation of predictive QSAR models. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v.152, p.18–33, 2016.

SABATIER, J.; AGRAWAL, O. P.; TENREIRO MACHADO, J. A. **Advances in Fractional Calculus: Theoretical Developments and Applications in Physics and Engineering**. Netherlands: Springer, 2007. 552p.

SALAHSHOUR, S.; AHMADIAN, A.; MAHATA, A.; MONDAL, S. P. The behavior of logistic equation with alley effect in fuzzy environment: Fuzzy differential equation approach. **International Journal of Applied and Computational Mathematics**, v.4, n.2, p.1–20, 2018.

SANTOS, I. M.; MAIORAL, M. F.; HAAS, P. Infecção por HPV em homens: Importância na transmissão, tratamento e prevenção do vírus. **Vaccine**, v.32, n.76/81, p.1–8, 2011.

SÁPI, J.; KOVÁCS, L.; DREXLER, D. A.; KOCSIS, P.; GAJÁRI, D.; SÁPI, Z. Tumor volume estimation and quasi-continuous administration for most effective bevacizumab therapy. **PLoS ONE**, v.10, p.1–20, 2015.

SCHEINFELD, N.; LEHMAN, D. S. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. **Dermatology Online Journal**, v.12, n.3, p.1–5, 2006.

SCHERER, R.; KALLA, S. L.; TANG, Y.; HUANG, J. The Grünwald-Letnikov method for fractional differential equations. **Computers and Mathematics with Applications**, v.62, p.902–917, 2011.

SCHIFFMAN, M.; CASTLE, P. E.; JERONIMO, J.; RODRIGUES, A. C.; WACHOLDER, S. Human papillomavirus and cervical cancer. **Lancet Oncology**, v.370, p.890–907, 2007.

SENGUL, S. Discrete fractional calculus and its applications to tumor growth. Bowling Green, 2010. 65p. Dissertação (Mestrado) - Department of Mathematics and Computer Science, Western Kentucky University.

SETI, B. D.; BETENCOURT, M. F. B.; ORO, N. T.; KRIPKA, R. M. L.; MUHL, V. J. L. Estudo da dinâmica populacional usando os modelos de Malthus e Verhulst: Uma aplicação à população de Passo Fundo. **Revista Teoria E Evidência Econômica**, v.7, n.12, p.137–143, 1999.

SILVA, J. G.; RIBEIRO, A. C. O.; CAMARGO, R. F.; MANCERA, P. F. A.; SANTOS, F. L. P. Stability analysis and numerical simulations via fractional calculus for tumor dormancy models. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.72, p.528–543, 2019.

SOARES, J. C. A. Cálculo fracionário e as equações de evolução. Campinas, 2016. 98p. Tese (Doutorado) - Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas.

SÓLIS-PÉRES, J. E.; GÓMEZ-AGUILAR, J. F.; ESCOBAR-JIMÉNEZ, R. F.; OLIVARES-PEREGRINO, V. H. Parameter estimation of fractional gompertz model using Cuckoo search algorithm. Fractional derivatives with Mittag-Leffler kernel. **Fractional Derivatives with Mittag-Leffler Kernel**, v.194, p.81–95, 2019.

SOLTANALIZADEH, B. Differential transformation method for solving one-spacedimensional telegraph equation. **Computational and Applied Mathematics**, v.30, n.3, p.639–653, 2011.

SONG, S.; LIEM, A.; MILLER, J. A.; LAMBERT, P. F. Human papillomavirus types 16 E6 and E7 contribute differently to carcinogenesis. **Virology**, v.267, n.2, p.141–150, 2000.

SPIEGEL, M. R. **Laplace Transform**. United States of America: Mc Graw-Hill, 1965. 130p.

SUN, H.; ZHANG, Y.; BALEANU, D.; CHEN, W.; CHEN, Y. A new collection of real world applications of fractional calculus in science and engineering. **Comm-**

nications in **Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.64, p.213–231, 2018.

TAVARES, D.; ALMEIDA, R.; TORRES, D. M. F. Caputo derivatives of fractional variable order: Numerical approximations. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.35, n.2016, p.69–87, 2016.

TAVONI, R. Modelos fracionários de terapia gênica para o tratamento do câncer. Botucatu, 2019. 142p. Tese (Doutorado) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

TCHERNEV, G. Sexually transmitted papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, clinic, morphology, important differential diagnostic aspects, current diagnostic and treatment options. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.84, n.4, p.377–389, 2009.

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

TJORVE, K. M.; TJORVE, E. The use of Gompertz models in growth analyses, and new Gompertzmodel approach: an addition to the Unified-Richards family. **PloS One**, v.12, n.6, p.1–9, 2017.

TOMAYKO, M. M.; REYNOLDS, C. P. Determination of subcutaneous tumor size in athymic (nude) mice. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v.34, p.148–154, 1989.

TONIDANDEL, D. A. V.; ARAÚJO, A. E. A. Transformada de Laplace: Uma obra de engenharia. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v.34, n.2, p.1–14, 2012.

VEERESHA, P.; PRAKASHA, D. G.; BASKONUS, H. M. New numerical surfaces to the mathematical model of cancer chemotherapy effect in Caputo fractional de-

rivatives. **Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science**, v.29, n.1, p.1–15, 2019a.

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.1–15, 2019b.

WANG, Q.; ZHANG, J.; DING, D.; QI, D. Adaptive Mittag-Leffler stabilization of a class of fractional order uncertain nonlinear systems. **Asian Journal of Control**, v.18, n.6, p.2343–2351, 2016.

WEST, B. J. Exact solution to fractional logistic equation. **Physica A**, v.429, p.103–108, 2015.

XIAO, M.; ZHENG, W. X.; JIANG, G.; CAO, J. Undamped oscillations generated by Hopf bifurcations in fractional-order recurrent neural networks with Caputo derivative. **IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems**, v.26, n.12, p.3201–3214, 2015.

YANG, J.; PU, Y. G.; ZENG, Z. M.; YU, Z. J.; HUANG, N.; DENG, Q. W. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. **BMC Infectious Diseases**, v.21, n.9, p.1–9, 2009.

ZHANG, H.; YE, R.; CAO, J.; AHMED, A.; LI, X.; WAN, Y. Lyapunov functional approach to stability analysis of Riemann-Liouville fractional neural networks with time-varying delays. **Asian Journal of Control**, v.20, n.6, p.1–14, 2018.

7 APÊNDICES

7.1 Apêndice A

7.1.1 Transformada de Laplace e Funções Especiais

Segundo Rispoli et al. (2018), solucionar problemas relacionados as equações diferenciais é um trabalho que faz parte do cotidiano de físicos, matemáticos e engenheiros. Dessa forma, o acesso a diferentes técnicas de solução é extremamente importante para o trabalho desses profissionais. Historicamente, o desenvolvimento das técnicas de transformação começa com a procura por soluções de certos tipos de equações diferenciais na forma de integrais reais definidas (o que mais tarde acabou não se verificando, pois as transformadas em sua maioria são integrais de contorno em um plano complexo) (Tonidandel & Araújo, 2012). Esta busca começa com Euler, que considera um tipo de transformação para resolver uma equação linear de segunda ordem, similar à versão moderna da transformada de Laplace.

Apesar do nome “transformada de Laplace” não se sabe exatamente quem inventou esta transformada. A cerca de 200 anos, recheada de inovações, disputas e mal-entendidos, esta transformada começa a ser estudada com os primeiros trabalhos do matemático suíço Leonhard Euler (1707-1783) em 1737 e Laplace em 1774, passando por nomes como Joseph Louis Lagrange (1736-1813) e o conterrâneo de Laplace, Augustin Louis Cauchy (1789-1857), já no século XIX (Deakin, 1981; Tonidandel & Araújo, 2012).

A transformada de Laplace é um caso particular de um conjunto de transformadas mais gerais ditas Transformadas Integrais (Medeiros & Santos, 2017). Em geral transformadas integrais de uma função $f(t)$ são definidas como

Definição 4 *Seja $k(s, t)$ conhecida como núcleo da transformada e α e β os limites da integração, definimos uma transformada integral da seguinte forma:*

$$F(s) = \int_{\alpha}^{\beta} k(s, t) f(t) dt.$$

Existem diversos tipos de transformadas diferenciais, o que diferencia uma transformada da outra são os limites de integração e o núcleo da transformada. Na Tabela 8, estão alguns exemplos de transformadas integrais, especificando o símbolo, o núcleo e os limites de integração.

Na transformada de Laplace $\alpha = 0$ e $\beta = \infty$ e o núcleo passa a ser $k(s, t) = e^{-st}$ (Spiegel, 1965), essa transformada é utilizada em problemas que possuem dependência temporal. A transformada de Laplace é definida como:

Definição 5 *Seja $f(t) : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$ admissível, a transformada de Laplace de $f(t)$, denotada por $F(s)$ ou $\mathcal{L}[f(t)]$, é representada pela seguinte integral imprópria,*

$$F(s) = \mathcal{L}[f(t)] = \int_0^{\infty} e^{-st} f(t) dt. \quad (84)$$

Laplace certamente desenvolveu as bases da teoria nascente e propiciou grandes contribuições em funções especiais, teoria das probabilidades, astronomia e mecânica celeste (Tonidandel & Araújo, 2012). Muitos problemas de Matemática, envolvendo equações diferenciais, podem ser transformados em problemas algébricos usando a transformada de Laplace. Para obter a solução procurada é preciso inverter a transformada de Laplace (de Jesus et al., 2017).

Teorema 3 *Se $F(s)$ é a transformada de Laplace de uma função $f(t)$ admissível, vale a inversão*

$$\mathcal{L}^{-1}[F(s)] = \frac{1}{2\pi i} \int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} e^{st} F(s) ds.$$

sendo γ um número complexo arbitrário, fixo, tal que $\text{Re}(\gamma) > \alpha$. A integral acima deve ser compreendida como uma integral complexa ao longo da reta vertical que passa pelo ponto $\text{Re}(s) > \gamma$, ela nos fornece o resultado direto da transformada de Laplace.

Com a utilização da transformada de Laplace, transformamos uma equação em outra, aparentemente mais simples de ser resolvida, resolvemos essa equação e recuperamos a solução do problema de partida a partir da respectiva transformada inversa (Teodoro, 2014; Kuroda, 2016). Em seguida, definiremos o produto de convolução e algumas funções, conhecidas como funções especiais¹⁷, fundamentais para entender o conceito de integração e derivação fracionária.

7.1.2 Convolução

Como visto em Soares (2016); Kuroda (2016), a transformada de Laplace é um operador linear, no entanto, a transformada do produto de duas funções não é o produto de suas transformadas. Assim, vamos introduzir o conceito de convolução (o produto de convolução) que é um produto conveniente no sentido que a transformada de Laplace do produto de convolução é o produto usual das transformadas (Camargo, 2009).

Definição 6 *Sejam $f(t)$ e $g(t)$ funções admissíveis definidas no intervalo $[0, \infty)$ e com transformadas de Laplace $F(s)$ e $G(s)$ respectivamente. Definimos o produto de convolução entre f e g , denotado por $(f * g)(t)$ como sendo a seguinte função,*

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

Propriedade 1 *Sejam $f(t)$ e $g(t)$ funções admissíveis definidas no intervalo $[0, \infty)$ e com transformadas de Laplace $F(s)$ e $G(s)$ respectivamente, então $(f * g)(t) = (g * f)(t)$.*

Teorema 4 *Sejam $f(t)$ e $g(t)$ funções admissíveis definidas no intervalo $[0, \infty)$ e com transformadas de Laplace $F(s)$ e $G(s)$ respectivamente, então temos que,*

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

¹⁷Uma função especial é uma função matemática particular, que por sua importância no campo da análise matemática, análise funcional, física e outras aplicações, possui nomes e designações mais ou menos estabelecidas.

As demonstrações de proposições e teoremas podem ser vistos em Camargo (2009); Camargo & Oliveira (2015); Soares (2016); Kuroda (2016).

A seguir, vamos apresentar as principais definições e propriedades das funções especiais que estão relacionadas diretamente ao cálculo fracionário, para maiores detalhes sobre estas funções consultar o livro de Oliveira (2011).

7.1.3 Função Gama

A função gama (Γ) é uma das funções mais importantes na matemática, considerada a função raiz da generalização do cálculo usual pelo cálculo de ordem não inteira, foi introduzida por Euler em 1730. Posteriormente, foi estudada por outros matemáticos, incluindo Adrian Marie Legendre, que, em 1809, a denominou função gama (Artin, 1964).

Definição 7 *A Função gama é definida pela seguinte integral imprópria:*

$$\Gamma(z) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{z-1} dt. \quad (85)$$

com $\text{Re}(z) > 0$ a integral converge.

Propriedade 2 *Segue da definição que*

$$\Gamma(z+1) = z\Gamma(z). \quad (86)$$

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

$$\Gamma(n+1) = n!. \quad (87)$$

Como vimos anteriormente, a Função gama é definida por uma integral imprópria, cujo domínio é o conjunto dos números reais, com exceção dos números inteiros negativos e do zero como podemos ver na Figura 29, devido à não-convergência da integral (Grigoletto, 2014).

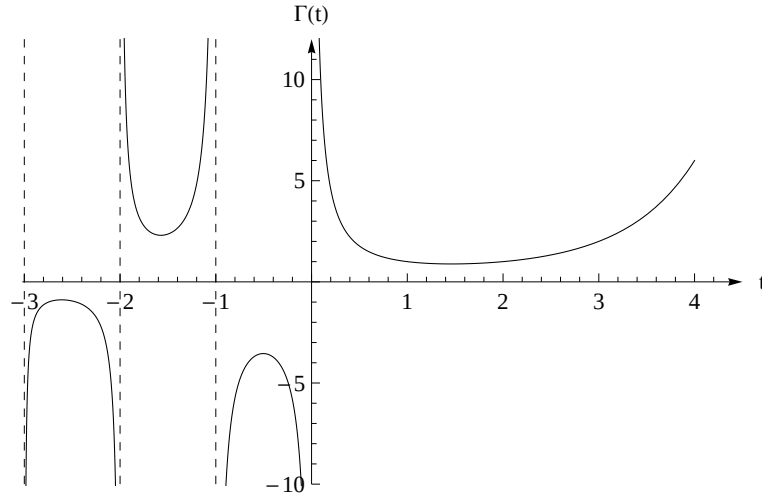


Figura 29: Gráfico da função $\Gamma(t)$, para valores reais.

7.1.4 Função Beta

A função beta é uma composição de dois parâmetros de funções gama que tem sido bastante útil na aplicação para ganhar seu próprio nome (Junior, 2010). A definição é dada a seguir.

Definição 8 *Sejam $\text{Re}(p) > 0$ e $\text{Re}(q) > 0$, a função beta, $B(p, q)$, é definida como*

$$B(p, q) = \int_0^1 t^{p-1} (1-t)^{q-1} dt. \quad (88)$$

Propriedade 3 *A partir da definição da função beta e com a mudança de variável $t = 1 - t$, obtemos*

$$B(p, q) = B(q, p). \quad (89)$$

A função beta pode ser expressa através de funções gama da seguinte forma (Camargo, 2009; Junior, 2010)

$$B(p, q) = \frac{\Gamma(p)\Gamma(q)}{\Gamma(p+q)}. \quad (90)$$

7.1.5 Função de Mittag-Leffler

O interesse pelas funções do tipo Mittag-Leffler (ML) decorre da estreita ligação destas funções com equações diferenciais e integrais de ordem fracionária e equações integrais do tipo Abel (Gorenflo et al., 2002). Neste caso, assim como a função exponencial está ligada á solução de equações diferenciais com coeficientes constantes, a função de ML tem um papel análogo para solução de equações diferenciais de ordem não inteira (Ciniello et al., 2017).

Definição 9 (*Função de Mittag-Leffler de um parâmetro*). A função de Mittag-Leffler é uma função complexa que depende de um parâmetro complexo definida pela seguinte série (Camargo & Oliveira, 2015; Ciniello et al., 2017)

$$E_{\alpha}(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(1 + \alpha k)}, \quad \text{com } \alpha \in \mathbb{C} \text{ e } \operatorname{Re}(\alpha) > 0. \quad (91)$$

Quando restringir $z \in \mathbb{R}$ utiliza-se a variável x . A função de Mittag-Leffler de um parâmetro, equação (91), $E_{\alpha}(x)$, é uma generalização da função exponencial quando $\alpha = 1$ (Camargo & Oliveira, 2015),

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

A seguir, temos representação gráfica da função de Mittag-Leffler, $E_{\alpha}(x)$ e $E_{\alpha}(x^{\alpha})$, para diferentes valores de α , Figura 30 e Figura 31, respectivamente. Vale ressaltar que $E_{\alpha}(x^{\alpha})$ é a função de Mittag-Leffler que mais aparece nas aplicações.

Transformada de Laplace da Função de Mittag-Leffler de um parâmetro

Iremos aplicar a metodologia de transformada de Laplace (84) na função de Mittag-Leffler (91), mas primeiramente, é necessário encontrar a transformada de Laplace de t^{α} .

$$\mathcal{L}[t^{\alpha}] = \int_0^{\infty} e^{-st} t^{\alpha} dt,$$

Fazendo a mudança de variável $u = st$ segue que,

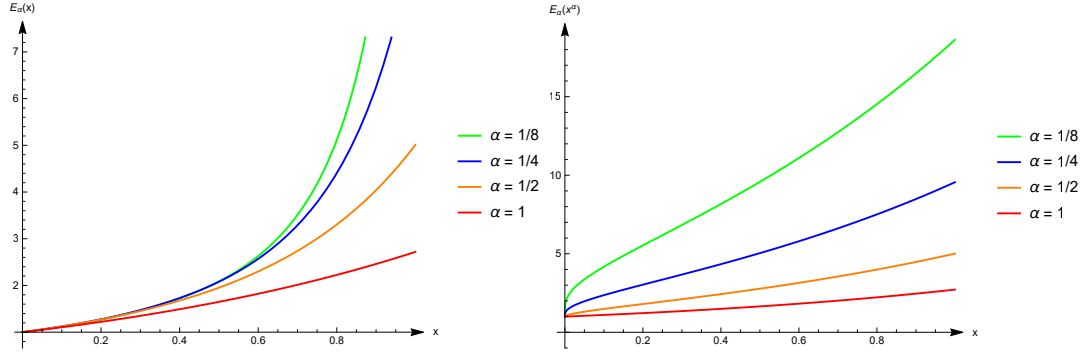


Figura 30: Gráficos da função de Mittag-Leffler, $E_\alpha(x)$ e $E_\alpha(x^\alpha)$, respectivamente, para $0 < \alpha \leq 1$.

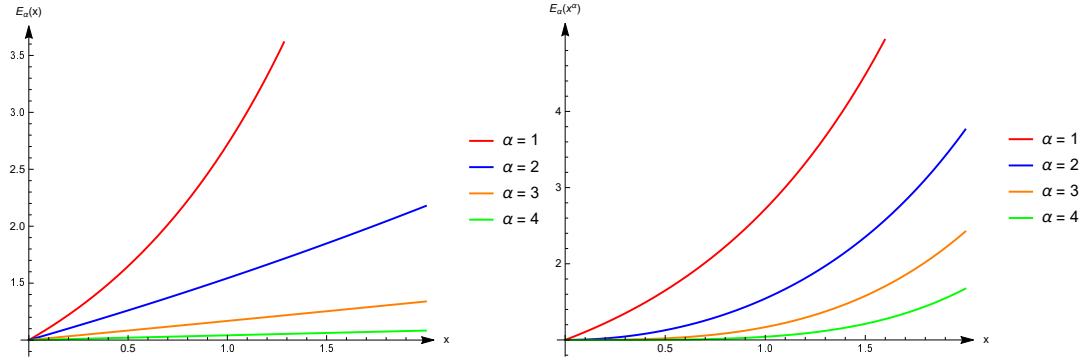


Figura 31: Gráficos da função de Mittag-Leffler, $E_\alpha(x)$ e $E_\alpha(x^\alpha)$, respectivamente, para $\alpha = 1, 2, 3, 4$.

$$\mathcal{L}[t^\alpha] = \int_0^\infty e^{-u} \left(\frac{u}{s}\right)^\alpha \frac{du}{s} = \frac{1}{s^{\alpha+1}} \int_0^\infty e^{-u} u^\alpha du = \frac{\Gamma(\alpha+1)}{s^{\alpha+1}}. \quad (92)$$

Assim, pela metodologia da transformada de Laplace, temos que

$$\begin{aligned} \mathcal{L}[E_\alpha(\lambda t^\alpha)] &= \int_0^\infty e^{-st} E_\alpha(\lambda t^\alpha) dt, \\ &= \int_0^\infty e^{-st} \sum_{k=0}^\infty \frac{(\lambda t^\alpha)^k}{\Gamma(\alpha k + 1)} dt, \\ &= \sum_{k=0}^\infty \left[\frac{(\lambda)^\alpha}{\Gamma(\alpha k + 1)} \int_0^\infty e^{-st} t^{\alpha k} dt \right]. \end{aligned}$$

Sabemos que $\int_0^\infty e^{-st} t^\alpha dt = \frac{\Gamma(\alpha+1)}{s^{\alpha+1}}$, visto em (92). Assim,

$$\mathcal{L}[E_\alpha(\lambda t^\alpha)] = \sum_{k=0}^{\infty} \left[\frac{(\lambda)^k}{\Gamma(\alpha k + 1)} \frac{\Gamma(\alpha k + 1)}{s^{\alpha k + 1}} \right] = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(\lambda)^k}{s^{\alpha k + 1}}.$$

No entanto, $\sum_{k=0}^{\infty} \frac{(\lambda)^k}{s^{\alpha k + 1}}$, é uma série geométrica cuja soma é $\frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha - \lambda}$ para $\left| \frac{\lambda}{s^\alpha} \right| < 1$. Portanto,

$$\mathcal{L}[E_\alpha(\lambda t^\alpha)] = \frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha - \lambda}. \quad (93)$$

Definição 10 (*Função de Mittag-Leffler de dois parâmetros*). A função de Mittag-Leffler de dois parâmetros é uma função complexa, que depende de parâmetros complexos, representada pela série (Teodoro, 2014; Camargo & Oliveira, 2015)

$$E_{\alpha,\beta}(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\beta + \alpha k)}, \quad \text{com } \alpha, \beta \in \mathbb{C}, \operatorname{Re}(\alpha) > 0 \text{ e } \operatorname{Re}(\beta) > 0. \quad (94)$$

A função de Mittag-Leffler de dois parâmetros na equação (94), $E_{\alpha,\beta}(x)$, é uma generalização da função de Mittag-Leffler de um parâmetro na equação (91), quando $\beta = 1$,

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

Teorema 5 *Seja $\alpha \in \mathbb{C}$ com $\operatorname{Re}(\alpha) > 0$, temos que*

$$E_{\alpha,\alpha+1}(-z^\alpha) = \frac{1 - E_\alpha(-z^\alpha)}{z^\alpha}. \quad (95)$$

Transformada de Laplace da Função de Mittag-Leffler de dois parâmetros

Iremos aplicar a metodologia de transformada de Laplace (84) na função $t^{\beta-1}E_{\alpha,\beta}(\lambda t^\alpha)$, que envolve a função de Mittag-Leffler de dois parâmetros (94).

$$\begin{aligned}
\mathcal{L}[t^{\beta-1}E_{\alpha,\beta}(\lambda t^\alpha)] &= \int_0^\infty e^{-st}t^{\beta-1}E_{\alpha,\beta}(\lambda t^\alpha)dt, \\
&= \int_0^\infty e^{-st}t^{\beta-1} \sum_{k=0}^\infty \frac{(\lambda t^\alpha)^k}{\Gamma(\alpha k + \beta)} dt, \\
&= \sum_{k=0}^\infty \left[\frac{(\lambda)^k}{\Gamma(\alpha k + \beta)} \int_0^\infty e^{-st}t^{\alpha k + \beta - 1} dt \right], \\
&= \sum_{k=0}^\infty \left[\frac{(\lambda)^k}{\Gamma(\alpha k + \beta)} \frac{\Gamma(\alpha k + \beta)}{s^{\alpha k + \beta}} \right], \\
&= \sum_{k=0}^\infty \frac{(\lambda)^k}{s^{\alpha k + \beta}}.
\end{aligned}$$

No entanto, $\sum_{k=0}^\infty \frac{(\lambda)^k}{s^{\alpha k + \beta}}$, é uma série geométrica cuja soma é $\frac{s^{\alpha-\beta}}{s^\alpha - \lambda}$ para

$\left| \frac{\lambda}{s^\alpha} \right| < 1$. Portanto,

$$\mathcal{L}[t^{\beta-1}E_{\alpha,\beta}(\lambda t^\alpha)] = \frac{s^{\alpha-\beta}}{s^\alpha - \lambda}. \quad (96)$$

7.1.6 Função Gel'fand-Shilov

Iremos apresentar nesta seção a função de Gel'fand-Shilov, que é fundamental na introdução da integral fracionária¹⁸ (Mainardi, 2010; Kuroda, 2016).

Definição 11 *Definimos a função de Gel'fand-Shilov de ordem ν (não-inteiro), como:*

$$\phi_\nu(t) = \begin{cases} \frac{t^{\nu-1}}{\Gamma(\nu)} & \text{se } t \geq 0 \\ 0 & \text{se } t < 0. \end{cases} \quad (97)$$

Apresentaremos a seguir os gráficos da função Gel'fand-Shilov em três intervalos distintos em que há mudança de monotonicidade e de concavidade quando variamos ν , na Figura 32 temos $0 < \nu < 1$, na Figura 33, $1 < \nu < 2$ e na Figura 34 temos $2 < \nu < 3$.

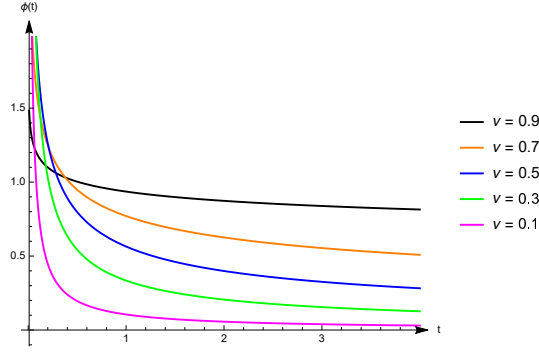


Figura 32: Gráficos da função ϕ_ν , para $0 < \nu < 1$.

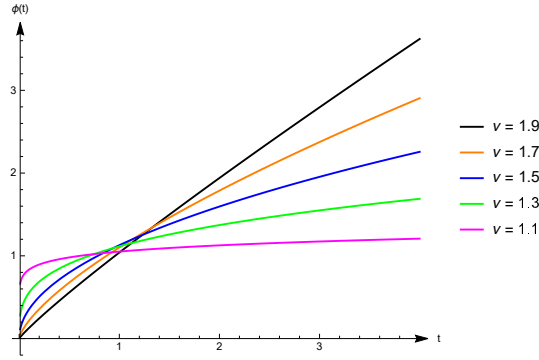


Figura 33: Gráficos da função ϕ_ν , para $1 < \nu < 2$.

Aplicando a transformada de Laplace (84) na função de Gel'fand-Shilov (97) temos que,

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

Podemos escrever a conhecida série de Taylor em termos da função de Gel'fand-Shilov. Vejamos, a série de Taylor de $f(t)$ em torno do ponto $x = a$ é da forma,

$$f(t) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n (t-a)^n \text{ sendo } a_n = \frac{f^{(n)}(a)}{n!}.$$

Assim, reescrevendo essa série em termos da função de Gel'fand-Shilov com $\nu = n \in \mathbb{R}$, temos

$$f(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \phi_n(t-a) f^{(n)}(a).$$

¹⁸A integral fracionária será estudada na próxima sessão.

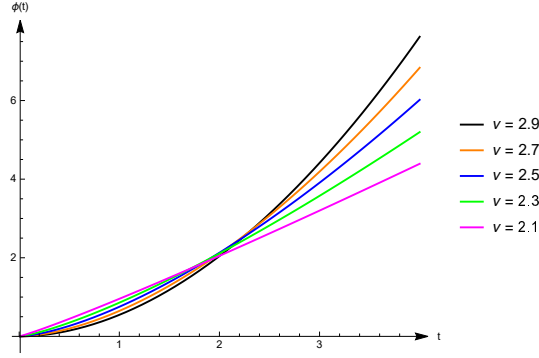


Figura 34: Gráfico da função ϕ_ν , para $2 < \nu < 3$.

7.2 Apêndice B

Solução completa do oscilador harmônico fracionário (33) utilizando a metodologia da transformada de Laplace.

$$\frac{1}{\tau^{2-\beta}} [{}_C D^\beta x(t)] - \omega^2 x(t) = 0$$

$$\frac{1}{\tau^{2-\beta}} [{}_C D^\beta x(t)] = -\omega^2 x(t)$$

$$\frac{1}{\tau^{2(1-\beta)}} [{}_C D^{2\beta} x(t)] = -\omega^2 x(t), \quad 0 < \beta \leq 1,$$

$$\frac{1}{\tau^{2(1-\beta)}} \mathcal{L} [{}_C D^{2\beta} x(t)] = -\mathcal{L} [\omega^2 x(t)]$$

$$\frac{1}{\tau^{2(1-\beta)}} [s^{2\beta} F(s) - s^{2\beta-1} x(0)] = -\omega^2 F(s)$$

$$s^{2\beta} F(s) - s^{2\beta-1} x_0 = -\tau^{2(1-\beta)} \omega^2 F(s)$$

$$[s^{2\beta} + \omega^2 \tau^{2(1-\beta)}] F(s) = s^{2\beta-1} x_0$$

$$F(s) = \frac{s^{2\beta-1} x_0}{s^{2\beta} + \omega^2 \tau^{2(1-\beta)}}$$

Aplicando a transformada de Laplace inversa,

$$\mathcal{L}^{-1}[F(s)] = x_0 \mathcal{L}^{-1} \left[\frac{s^{2\beta-1}}{s^{2\beta} + \omega^2 \tau^{2(1-\beta)}} \right]$$

$$x(t) = x_0 E_{2\beta}(-\omega^2 \tau^{2(1-\beta)} t^{2\beta}), \quad \beta = \omega \tau, \quad 0 < \tau \leq \frac{1}{\omega}$$

$$x(t) = x_0 E_{2\beta} \left(-\frac{\omega^{2(1-\beta)}}{\omega^{-2\beta}} \tau^{2(1-\beta)} t^{2\beta} \right)$$

$$x(t) = x_0 E_{2\beta} \left(-(\omega \tau)^{2(1-\beta)} \omega^{2\beta} t^{2\beta} \right)$$

$$x(t) = x_0 E_{2\beta} \left(-\beta^{2(1-\beta)} (\omega t)^{2\beta} \right).$$

7.3 Apêndice C

Mostraremos a seguir os resultados exibidos da Tabela 2.

1) Pela definição (56) e seja $f(t) = rx(t)$,

$$\begin{aligned} F(k) &= \frac{1}{\Gamma(\beta k + 1)} [({}_CD^\beta)^k r f(t)]_{t=t_0}, \\ &= \frac{r}{\Gamma(\beta k + 1)} [({}_CD^\beta)^k f(t)]_{t=t_0} \\ &= rX(t). \end{aligned}$$

2) Pela definição (56) e seja $f(t) = x(t) \pm y(t)$,

$$\begin{aligned} F(k) &= \frac{1}{\Gamma(\beta k + 1)} [({}_CD^\beta)^k (x(t) \pm y(t))]_{t=t_0}, \\ &= \frac{1}{\Gamma(\beta k + 1)} [({}_CD^\beta)^k x(t)]_{t=t_0} \pm \frac{1}{\Gamma(\beta k + 1)} [({}_CD^\beta)^k y(t)]_{t=t_0}, \\ &= X(t) \pm Y(k). \end{aligned}$$

3) Pela definição (58) e seja $f(t) = x(t)y(t)$,

$$\begin{aligned} f(t) &= \sum_{k=0}^{\infty} X(k)(t-t_0)^{\beta k} \cdot \sum_{k=0}^{\infty} Y(k)(t-t_0)^{\beta k}, \\ &= (X(0) + X(1)(t-t_0)^\beta + X(2)(t-t_0)^{2\beta} + \dots) \cdot (Y(0) + Y(1)(t-t_0)^\beta + Y(2)(t-t_0)^{2\beta} + \dots), \\ &= X(0)Y(0) + (X(0)Y(1) + X(1)Y(0))(t-t_0)^\beta + (X(0)Y(2) + X(1)Y(1) + X(2)Y(0))(t-t_0)^{2\beta} + \dots, \\ &= \sum_{k=0}^{\infty} \sum_{l=0}^k X(l)Y(k-l)(t-t_0)^{\beta k}. \end{aligned}$$

Logo,

$$F(k) = \sum_{l=0}^k X(l)Y(k-l).$$

4) Pela definição (56) e seja $f(t) = {}_CD^\beta g(t)$,

$$\begin{aligned}
F(k) &= \frac{1}{\Gamma(\beta k + 1)} [({}_C D^\beta)^k {}_C D^\beta g(t)]_{t=t_0}, \\
&= \frac{1}{\Gamma(\beta k + 1)} [({}_C D^\beta)^{k+1} g(t)]_{t=t_0}, \\
&= \frac{\Gamma(\beta(k+1) + 1)}{\Gamma(\beta k + 1)\Gamma(\beta(k+1) + 1)} [({}_C D^\beta)^{k+1} g(t)]_{t=t_0}, \\
&= \frac{\Gamma(\beta(k+1) + 1)}{\Gamma(\beta k + 1)} G(k+1).
\end{aligned}$$

7.4 Apêndice D

7.4.1 Desenvolvimento Acadêmico

Descritos abaixo as atividades acadêmicas no decorrer do doutorado, realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, Processo: 33004064083P2. Agradeço o grupo de pesquisa CF@FC.

Participação do Programa de Aperfeiçoamento e Apoio à Docência no Ensino Superior (PAADES)

Primeiro semestre de 2019.

Disciplina: Matemática aplicada à engenharia.

Curso: Engenharia de produção.

Local: UNESP - Bauru.

Segundo semestre de 2019.

Disciplina: Matemática aplicada à engenharia.

Curso: Engenharia elétrica.

Local: UNESP - Bauru.

Livros

CARDOSO, L. C.; MARTINEZ, V. M.; TAVONI, R.; KURODA, L. K. B.; CAMARGO, R. F. Introdução ao Cálculo de Ordem Não Inteira e à Modelagem Fracionária. (Em elaboração)

Artigos completos publicados em periódicos

KURODA, L. K. B.; BRUNO-ALFONSO, A.; MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. Análise do Método Multi-passos com Transformada Diferencial Generalizada na Modelagem Fracionária. **Tendências em Matemática Aplicada e computacional**, v.20, n.1, p.133-147, 2019.

KURODA, L. K. B.; BRUNO-ALFONSO, A.; MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. Método da Transformada Diferencial Generalizada no Modelo Fracionário de Malthus. **Revista Eletrônica Paulista de Matemática**, v.10, p. 68-78, 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 & Applied Mathematics**, v.1, p. 1-11, 2016.

Trabalhos completos publicados em anais de congressos

KURODA, L. K. B.; CAMARGO, R. F. A Escolha do Parâmetro τ na Dimensão da Nova Modelagem Fracionária. In: Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional, Uberlândia. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**. Sociedade de Matemática Aplicada e Computacional, 2019.

KURODA, L. K. B.; BRUNO-ALFONSO, A. ; CAMARGO, R. F.; MANCERA, P. F. A. Aplicabilidade do Método da Transformada Diferencial na Modelagem Fracionária. In: Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional, São José do Campos. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**. Sociedade de Matemática Aplicada

e Computacional, v.6. p.1-7. , 2018

KURODA, L. K. B.; CARDOSO, L. C.; CAMARGO, R. F. Estudo Dimensional de Equações Diferenciais Fracionárias. In: Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacional, Bauru. **Caderno de trabalhos completos e resumos**, p.426-427, 2018.

KURODA, L. K. B.; BRUNO-ALFONSO, A.; CAMARGO, R. F. Método da Transformada Diferencial Generalizada no Modelo Fracionário de Malthus. In: Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacional, Bauru. **Caderno de Trabalhos Completos e Resumos**, v.1. p.178-184 , 2017.

KURODA, L. K. B.; VILCHES, T. N.; MANCERA, MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. Método da Transformada Diferencial na Aplicação do Cálculo Fracionário em Dinâmica Tumoral. In: CNMAC 2016, XXXVI Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional, Gramado. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**. Sociedade de Matemática Aplicada e Computacional, v.5, 2016.

Apresentações de trabalho

KURODA, L. K. B.; CAMARGO, R. F. A escolha do parâmetro τ na dimensão da nova modelagem fracionária, 16 a 20 de setembro de 2019.

BRUNO-ALFONSO, A.; VASCONCELLOS, L. A. S.; KURODA, L. K. B.; CAMARGO, R. F. M. Tratamento analítico-numérico da equação logística com derivada fracionária de Caputo, 2019.

KURODA, L. K. B.; MANCERA, MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. Nova modelagem fracionária com correção dimensional aplicada em modelo tumoral, 2019.

KURODA, L. K. B.; TAVONI, R.; CAMARGO, R. F. Modelagem fracionária aplicada em dinâmica tumoral, 2018.

KURODA, L. K. B.; TAVONI, R. ; CAMARGO, R. F. Estudo dimensional de equações diferenciais fracionárias, 2018.

KURODA, L. K. B.; BRUNO-ALFONSO, A.; CAMARGO, R. F.; MANCERA, P. F. A. Aplicabilidade do método da transformada diferencial na modelagem fracionária, 2017.

KURODA, L. K. B.; BRUNO-ALFONSO, A.; CAMARGO, R. F. Método da transformada diferencial generalizada no modelo fracionário de Malthus, 2017.

KURODA, L. K. B.; VILCHES, T. N.; MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. Comportamento de células tumorais via modelagem fracionária, 2016.

KURODA, L. K. B.; VILCHES, T. N.; MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. Cálculo fracionário na dinâmica tumoral, 2016.

KURODA, L. K. B.; VILCHES, T. N.; MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. Cálculo fracionário aplicado num problema de dinâmica tumoral, 2016.

KURODA, L. K. B.; VILCHES, T. N.; MANCERA, P. F. A.; CAMARGO, R. F. . Método da transformada diferencial na aplicação do cálculo fracionário em dinâmica tumoral, 2016.

Participações em eventos

Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional - CNMAC. A escolha do parâmetro τ na dimensão da nova modelagem fracionária, 16 a 20 de setembro de 2019.

ERMAC - Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacional. Estudo dimensional de equações diferenciais fracionárias, 2019.

ERMAC - Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacional. Tratamento analítico-numérico da equação logística com derivada fracionária de Caputo, 2019.

Dia da Biometria, 2018.

ERMAC - Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacio-

nal. Estudo dimensional de equações diferenciais fracionárias, 2018.

Semana da Licenciatura em Matemática. Modelagem fracionária aplicada em dinâmica tumoral, 2018.

Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional - CN-MAC. Aplicabilidade do método da transformada diferencial na modelagem fracionária, 2017.

Dia da Biometria, 2017.

ERMAC - Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacional. Método da transformada diferencial generalizada no modelo fracionário de Malthus, 2017.

Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacional. Comportamento de células tumorais via modelagem fracionária, 2016.

Tabela 8: Tabela de Transformadas integrais.

Transformada	Símbolo	Núcleo	β	α
Transformada de Fourier	$\mathcal{F}$	$\frac{e^{iwt}}{\sqrt{2\pi}}$	$-\infty$	∞
Transformada de Mellin	$\mathcal{M}$	t^{s-1}	0	∞
Transformada de Laplace Bilateral	$\mathcal{B}$	e^{-st}	$-\infty$	∞
Transformada de Laplace	$\mathcal{L}$	e^{-st}	0	∞
Transformada de Hankel	$\mathcal{H}$	$tJ_\nu(ut)$	0	∞
Transformada de Abel	$\mathcal{A}$	$\frac{t}{\sqrt{t^2 - u^2}}$	u	∞
Transformada de Hilbert	$\mathcal{H}$	$\frac{1}{\pi} \frac{1}{u - t}$	$-\infty$	∞
Transformada Identidade	$\mathcal{I}$	$\delta(u - t)$	$\beta < u$	$\alpha > u$
Transformada de cosseno	$\mathcal{C}$	$e \cos(ut)$	0	∞
Transformada de wavelet	$\mathcal{W}$	$\frac{1}{\sqrt{s}} \Psi\left(\frac{t - u}{s}\right)$	$-\infty$	∞