

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB  
CAMPUS GAMA – FGA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

**ANÁLISE DA DINÂMICA TUMORAL VIA EQUAÇÕES DIFERENCIAIS  
FRACIONÁRIAS**

DENILSON NOGUEIRA DOS SANTOS PAIXÃO

ORIENTADOR: RONNI GERALDO GOMES DE AMORIM



UNB – UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FGA – FACULDADE GAMA



Programa de  
Pós-Graduação em  
**ENGENHARIA BIOMÉDICA**

**ANÁLISE DA DINÂMICA TUMORAL VIA EQUAÇÕES DIFERENCIAIS  
FRACIONÁRIAS**

DENILSON NOGUEIRA DOS SANTOS PAIXÃO

ORIENTADOR: RONNI GERALDO GOMES DE AMORIM

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM

ENGENHARIA BIOMÉDICA

PUBLICAÇÃO: 175A/2023

BRASÍLIA/DF, SETEMBRO DE 2023

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB  
CAMPUS GAMA – FGA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

**ANÁLISE DA DINÂMICA TUMORAL VIA EQUAÇÕES DIFERENCIAIS  
FRACIONÁRIAS**

DENILSON NOGUEIRA DOS SANTOS PAIXÃO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

Aprovada por:

---

RONNI GERALDO GOMES DE AMORIM  
(ORIENTADOR)

---

DR. RODRIGO ANDRÉS MIRANDA CERDA  
(MEMBRO INTERNO)

---

DR. RENDISLEY ARISTÓTELES DOS SANTOS PAIVA  
(MEMBRO EXTERNO)

**FICHA CATALOGRÁFICA**

PAIXÃO, DENILSON

Análise da Dinâmica tumoral via equações Diferenciais Fracionárias [Distrito Federal], 2023.

97p., 210 × 297 mm (FGA/UnB Gama, Mestrado em Engenharia Biomédica, 2023). Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica, Faculdade UnB Gama, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica.

- |                        |                                  |
|------------------------|----------------------------------|
| 1. Biomédica           | 2. Engenharia Biomédica          |
| 3. Cálculo Fracionário | 4. Modelos Matemáticos do Câncer |
| I. FGA UnB/UnB.        | II. Título (série)               |

**Referência**

Paixão, Denilson (2023). Análise da Dinâmica tumoral via equações Diferenciais Fracionárias. Dissertação de mestrado em engenharia biomédica, Publicação 175A/2023, Programa de Pós-Graduação, Faculdade UnB Gama, Universidade de Brasília, Brasília,DF, 97p.

**Cessão de Direitos**

Autor: Denilson Nogueira dos Santos Paixão

Título: Análise da Dinâmica tumoral via equações Diferenciais Fracionárias

Grau:Mestre

Ano: 2023

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta dissertação de mestrado e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

---

[denisbrasil09@gmail.com](mailto:denisbrasil09@gmail.com)

Brasília, DF – Brasil

## **Resumo**

Um dos grandes problemas de saúde que assola a humanidade desde tempos primórdios até atualidade é o câncer. Atualmente, existem diversos estudos acerca do tratamento e combate desta doença. Nesse sentido, esse trabalho analisou alguns modelos matemáticos da evolução do câncer de mama aplicando o cálculo fracionário, segundo a abordagem da derivada fracionária de Caputo. Para isso, foi realizado uma análise das versões fracionárias dos seguintes modelos matemáticos: o modelo de Malthus; equação Logística; e equação de Gompertz. As equações diferenciais fracionárias foram resolvidas numericamente com o uso do método de Adams-Bashfort fracionário. Como resultado, concluímos que os métodos baseados em cálculo fracionário descrevem mais satisfatoriamente o crescimento de tumores do que os métodos baseados no cálculo de ordem inteira. E ainda, dentre os três modelos fracionários analisados, o modelo logístico fracionário foi o que apresentou melhor correlação com os dados reais, ou seja, quando comparado a dados experimentais, apresentou o menor erro quadrático médio.

**Palavras-chaves:** câncer de mama, cálculo fracionário, modelos matemáticos fracionários, derivada fracionária segundo Caputo, método de Adams-Bashfort.

## **ABSTRACT**

In this work, we address one of the major health problems that plagues humanity: cancer. Currently, there are several studies about the treatment and combat of this disease. In this sense, this work analyzed some mathematical models of the evolution of breast cancer by applying fractional calculus, according to Caputo's fractional derivative approach. For this, an analysis of the fractional versions of the following mathematical models was carried out: the Malthus model; Logistics equation; and Gompertz equation. Then, we solved the fractional differential equations numerically using the fractional Adams-Bashfort method. As a result, we conclude that methods based on fractional calculus describe tumor growth more satisfactorily than methods based on integer order calculus. And yet, among the three fractional models analyzed, the fractional logistic model was the one that presented the best correlation with the real data, that is, when compared to experimental data, it presented the lowest mean squared error.

**Keywords:** Breast cancer, fractional calculus, mathematical models, fractional derivative.

## Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Objetivos	2
1.1.1	Objetivo geral	2
1.1.2	Objetivo específico	2
2	PRELÚDIO DE CÂNCER	3
2.1	Câncer de Mama	6
2.2	Anatomia do câncer de Mama	6
2.3	Tipos de Câncer de Mama	7
2.4	Fatores causais e riscos associados de carcinoma de mama	7
2.5	Genes BRCA1 e BRCA2	9
2.6	Mortalidade do Câncer de Mama: Fases do câncer de mama	10
3	MODELOS MATEMÁTICOS	12
3.1	Modelo de Malthus	12
3.2	Equação Logística	14
3.3	Modelo de Gompertz	16
4	CÁLCULO FRACIONÁRIO	19
4.1	Um prelúdio ao Cálculo Fracionário	19
4.2	Funções Especiais	21
4.3	Função Gama	22
4.4	Função Beta	24
4.5	Função de Mittag-Leffler	26
4.5.1	Função de Mittag-Leffler de um Parâmetro	27
4.5.2	Função de Mittag-Leffler de dois Parâmetros	28
4.5.3	Uma relação importante	30
4.6	Função de Gel'fand-Shilov	31
4.7	Transformada de Laplace	31
4.7.1	Convolução	32

4.7.2	Propriedade da Função de Gel'fand-Shilov	33
4.7.3	Transformada de Laplace Inversa	33
4.7.4	Transformada de Laplace de Mittag-Leffler	34
5	INTEGRAL FRACIONÁRIA	37
5.1	Integral de ordem inteira	37
5.2	Integral Fracionária de Riemann-Liouville	39
5.3	Derivada Fracionária	43
5.4	Derivada Fracionária de Riemann-Liouville	43
5.5	Derivada Fracionária de Caputo	47
5.6	Transformada de Laplace da Derivada Fracionária de Caputo.	49
5.7	Modelos Fracionário	51
5.8	Modelo de Malthus Fracionário	51
5.9	Modelo Logístico Fracionário	52
5.10	Modelo Gompertz Fracionário	54
5.11	Código Fracionário – Solução Numérica da Equação Logística	55
6	METODOLOGIA	61
7	RESULTADOS	63
7.1	Modelos de Malthus Fracionário Aplicados à Dinâmica Tumoral: Resultados e Discussão	63
7.2	Modelo de Gompertz	66
7.3	Modelo Logístico	69
7.4	Comparações entre os modelos Malthus, Gompertz e Logístico	73
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	74
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75



## LISTA DE TABELAS

Tabela 7.1. Erro Quadrático médio normalizado (nRMSE) entre os modelos de Malthus fracionário e os dados experimentais.....	65
Tabela 7.2. Erro Quadrático médio normalizado (nRMSE) entre os modelos de Gompertz fracionários e os dados experimentais.....	69
Tabela 7.3. Erro Quadrático médio normalizado (nRMSE) entre os modelos Logístico fracionários e os dados experimentais. ....	72
Tabela 7.4. Erro quadrático médio normalizado (nRMSE) entre os modelos Malthus, Gompertz e Logístico e os dados reais. ....	73

## LISTA DE FIGURAS

<p>Figura 2.1 - Catálogo de genótipos, seis alterações essenciais na fisiologia celular que ditam coletivamente o crescimento maligno. Fonte: <a href="https://www.cell.com/cms/attachment/70bb3889-2e81-4f66-adb1-cb703b752169/gr1.jpg">https://www.cell.com/cms/attachment/70bb3889-2e81-4f66-adb1-cb703b752169/gr1.jpg</a>.....</p> <p>Figura 2.2 – Principais elementos envolvidos na dinâmica populacional de crescimento do tumor. Fonte: <a href="https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer/oqueecancercelulashd.jpg">https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer/oqueecancercelulashd.jpg</a> .....</p> <p>Figura 2.3 – Transformação de células normais em células cancerígenas. Fonte <a href="https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/comosurgeocancerimg1hd.jpg">https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/comosurgeocancerimg1hd.jpg</a>.....</p> <p>Figura 4.1 – Gráfico da função <math>\Gamma(z)</math>, para todos valores reais fonte: <a href="https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Gamma_plot.svg">https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Gamma_plot.svg</a>.....</p> <p>Figura 4.2 – Gráfico da função de Mittag-Leffler <math>E_\alpha(x)</math>, para <math>0 &lt; \alpha \leq 1</math>. Fonte: <a href="https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Mittagleffler.jpg">https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Mittagleffler.jpg</a>.....</p> <p>Figura 4.3 - Gráfico da função de Mittag-Leffler <math>E_\alpha(x)</math> para <math>\alpha</math> inteiro. Fonte: <a href="https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Mittagleffler2.jpg">https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Mittagleffler2.jpg</a>.....</p> <p>Figura 4.4 - Gráfico da função de Mittag-Leffler <math>E_{\alpha,\beta}(-x^2)</math>. Fonte <a href="https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Mittaglefflerex2.jpg">https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Mittaglefflerex2.jpg</a>.....</p> <p>Figura 7.1- Gráfico das simulações da equação de Malthus Fracionária com as ordens das derivadas 0,95, 0,975, 0,99 e 1,00.....</p> <p>Figura 7.2- Gráfico das simulações da equação de Malthus Fracionária com as ordens das derivadas 0.95, 0,975, 0,99 e 1,00 acrescido os dados experimentais.....</p> <p>Figura 7.3- Gráfico da simulação da equação de Malthus Fracionária da ordem derivada 0,95 com os dados experimentais.....</p> <p>Figura 7.4 – Gráfico das simulações da equação de Gompertz Fracionária com as ordens das derivadas 0,95, 0,975, 0,99 e 1,00.....</p> <p>Figura 7.5 – Gráfico das simulações da equação de Gompertz Fracionária com as ordens das derivadas 0.95, 0,975, 0,99 e 1,00 acrescido os dados experimentais....</p> <p>Figura 7.6- Gráfico da simulação da equação de Gompertz Fracionária da ordem derivada 0,95 com os dados experimentais.....</p> <p>Figura 7.7 – Gráfico das simulações da equação Logística Fracionária com as ordens das derivadas 0,95, 0,975, 0,99 e 1,00.....</p>	<p>3</p> <p>5</p> <p>5</p> <p>23</p> <p>27</p> <p>28</p> <p>30</p> <p>64</p> <p>64</p> <p>65</p> <p>67</p> <p>68</p> <p>68</p> <p>71</p>
--	--

Figura 7.8 – Gráfico das simulações da equação Logística Fracionária com as ordens das derivadas 0.95, 0,975, 099 e 1,00 acrescido os dados experimentais.....	71
Figura 7.9- Gráfico da simulação da equação Logística Fracionária da ordem derivada 0,95 com os dados experimentais.....	72

## LISTA DE NOMECLATURAS E ABREVIATÖES

**OMS** = Organização mundial de Saúde;

**INCA** – Instituto Nacional de Câncer;

$\Gamma(x)$  – símbolo da função Gama;

$\beta(q, p)$  – símbolo da função Beta;

$E_{\alpha}(z)$  – símbolo da função de Mittag-Leffler;

$\phi_{\nu}(t)$  – símbolo da função de Gel'fand-Shilov;

**EDO** – equações diferenciais ordinárias;

**CF** – Cálculo Fracionário;

**nRMSE** – erro quadrático médio normalizado.

# 1 INTRODUÇÃO

Desde os primórdios, não tem sido fácil enfrentar o “imperador de todos os males”, nome dado ao câncer pelo oncologista indiano Siddhartha Mukherjee em seu livro ganhador do prêmio Pulitzer de 2011. Nessa mesma obra, ele afirmou que não havia limites ao seu alcance, pois é uma doença que acomete a todos, desde pessoas menos afortunadas a presidentes, reis e celebridades [1].

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a projeção é de 27 milhões de novos casos de câncer para o ano de 2030 em todo o mundo, e 17 milhões de mortes pela doença. Os países em desenvolvimento serão os mais afetados, entre eles, o Brasil. As mais diversas áreas, cada qual usando seus próprios métodos, atacam o problema. Dentre as áreas de pesquisa que se colocam na frente do enfrentamento ao câncer destacam-se: a Medicina, a Física, a Química, as Engenharias, a Matemática, Biologia, dentre outras. Entender como essa doença se inicia e se prolifera no corpo humano é um grande desafio a ser superado pela humanidade. Conhecer como se dá a sua evolução auxiliará na obtenção de novas formas de tratamento, ou seja, a compreensão da dinâmica de crescimento dos tumores é uma área de pesquisa extremamente relevante para o futuro do homem. Nesse bojo, destacam-se os modelos matemáticos que descrevem a dinâmica do câncer de mama. Existem diversos modelos, cada qual com a sua serventia.

A modelagem matemática no que se refere a biologia do câncer, é uma linha de pesquisa que descreve a maneira de surgimento e tratamento da doença, porém o nível de detalhes contemplados por um modelo de crescimento de câncer o torna muito difícil de ser estudado devido ao número de variáveis e equações envolvidas [2].

Partindo desse pressuposto, infere-se destaque o cálculo de ordem não-inteira, tradicionalmente chamado de fracionário, possibilita um papel de enorme destaque. São diversas as áreas de conhecimento nas quais o cálculo fracionário mostrou-se como uma ferramenta precisa no refinamento das descrições de fenômenos naturais tais como mecânica de fluídos, probabilidade, fenômenos de transportes, biomatemática, redes elétricas e medicina [3].

A maneira padronizada de utilizar essa poderosa ferramenta é substituir a derivada de ordem inteira na equação diferencial ordinária ou parcial, que descreve

um certo fenômeno, por uma de ordem não-inteira, e uma grande diferença que se deve levar em consideração é que as derivadas de ordem inteira, são funcionais locais, enquanto a de ordem fracionárias que serão apresentadas nesse trabalho, são definidas a partir de uma convolução entre um núcleo e uma função, são funcionais que possuem uma memória total de estados passado.

Refletindo nisso, o presente manuscrito será dividido da seguinte forma: na seção 2 foi apresentada uma explanação sobre o câncer de mama passando por sua origem, tipos a fatores associados ao carcinoma de mama ; a seção 3 apresenta três modelos bastantes conhecidos da modelagem matemática na dinâmica do câncer, sendo eles Malthus, Logístico e Gompertz; a seção 4 apresentou a história do cálculo fracionário, passando por suas principais funções para utilização do cálculo fracionário; a seção 5 é explanado todas as definições da integral e derivada fracionária, tendo como ênfase as derivadas de Riemann-Liouville e Caputo, utilizando essas definições aplicando a três modelos de modelagem matemática já mencionado; a seção 6 é explanado a metodologia que foi utilizado para se obter o resultado desejado, utilizando o método numérico ; a seção 7 veio com o resultados do estudo que foi desenvolvido, mostrando a aplicação nos modelos de Malthus, Gompertz e Logístico fracionários, tendo resultados satisfatórios quando comparados com os dados reais, mostrando que os conceitos do cálculo fracionário poderão apresentar resultados mais fidedignos aos dados reais. Tais resultados foram obtidos mediante simulações computacionais usando o método numérico de Adams-Bashforth; na seção 8 foram apresentadas as considerações finais e perspectivas.

## **1.1 Objetivos**

### **1.1.1 Objetivo geral**

Analisar os modelos matemáticos da dinâmica do câncer de mama utilizando a derivada fracionária de acordo com Caputo.

### **1.1.2 Objetivo específico**

- Compreender os modelos utilizados para descrever a dinâmica do câncer de mama.
- Compreender o cálculo fracionário de acordo com Caputo.
- Elaborar um código para resolver as equações diferenciais fracionárias.
- Comparar os resultados advindos do modelo fracionário com os dados reais.

## 2 PRELÚDIO DE CÂNCER

O câncer é um grande problema de saúde pública mundial, sendo o resultado do crescimento incontrolável de células anormais. As células são como blocos de construção do corpo. Células normais se dividem para crescer a fim de manter a população celular em equilíbrio, repondo a morte celular. O câncer ocorre quando o crescimento ilimitado de células do corpo acontece rápido, mas também pode ocorrer quando as células perdem a capacidade de morrer, em observações feitas em cânceres humanos e animais, argumenta-se que o desenvolvimento de tumor ocorre por meio de um processo formalmente análogo à evolução darwiniana, na qual uma sucessão de mudanças genéticas, cada uma conferindo um ou outro tipo de vantagem de crescimento, levando à conversão progressiva de células humanas normais em células cancerígenas [3, 4]sendo chamadas de células imortais. A doença pode ser causada, dentre outras, por substâncias químicas, excesso de co [2]nsumo de bebida alcoólica, radiação solar e alterações genéticas [5, 6]. De acordo com ao artigo The Hallmarks of Cancer [7, 8], no qual sugerem que o vasto catálogo de genótipos de células cancerígenas é uma manifestação de seis alterações essenciais na fisiologia celular que ditam coletivamente o crescimento maligno ( [Figura 2.1](#)): autossuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais inibidores de crescimento (anticrescimento), evasão da morte celular programada (apoptose), potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada e invasão tecidual e metástase.

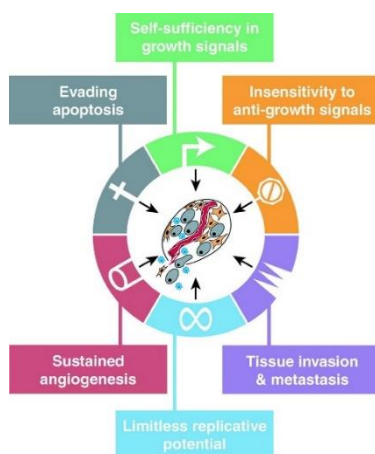


Figura 2.1 Fonte: <https://www.cell.com/cms/attachment/70bb3889-2e81-4f66-adb1-cb703b752169/gr1.jpg>

- Autossuficiência nos sinais de crescimento: as células tumorais adquirem uma independência em relação aos estímulos do microambiente do tecido, ou seja, adquirem uma capacidade de sintetizar fatores mitogênicos.

- Insensibilidade a sinais anticrescimento: as células cancerosas escapam dos sinais antiproliferativos, já que genes que controlam o crescimento das células encontram-se inativos em algumas formas de câncer.

- Evasão de apoptose: a resistência a morte celular programada é adquirida através de uma variedade de estratégias, mas a principal é a supressão de genes, como a proteína p53.

- Potencial de replicação ilimitado: as células cancerosas crescem por gerações. Isso ocorre devido a quantidade de telomerase suficiente, já que em células normais a integridade do telômero é responsável por limitar o número de ciclos da célula.

- Angiogênese sustentada: as células cancerosas são capazes de secretar proteínas em quantidades diferentes das normais que regulam a angiogênese, como a VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) e a trombospondina-1 (TSP-1), que estimulam e inibem a angiogênese, respectivamente, estimulando, assim, a formação de novos vasos sanguíneos, necessários para o fornecimento de nutrientes e oxigênio fundamentais para um crescimento acelerado.

- Invasão de tecidos e metástase: as células são capazes de invadir outros tecidos e migrar para outros órgãos, devido, principalmente, à perda de moléculas de adesão célula.

Segundo Instituto Nacional do Câncer (INCA 2023), o câncer é um termo que abrange mais de 100 distintos tipos de doenças malignas, as quais tem como predominância comum já mencionado o crescimento desordenado de células, uma das características que difere vários tipos de câncer entre si, são a velocidade de multiplicação das células que podem invadir tecidos próximos ou órgãos a distância, termo usado na Biologia como metástase.



Na figura seguinte são explanados alguns dos principais elementos envolvidos na dinâmica populacional de crescimento de um tumor.

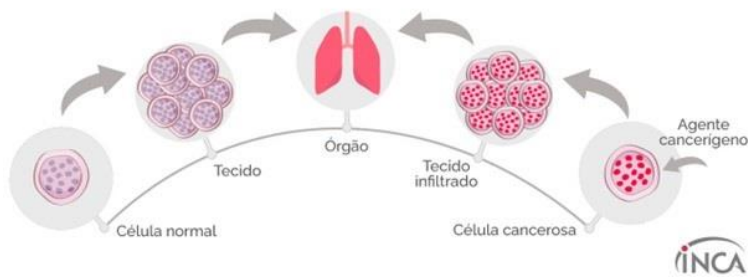


Figura 2.2 - Fonte: INCA (2023)

Quando um paciente receber a notícia desanimadora que foi diagnosticada com câncer, surge a pergunta: como surgiu o câncer? Segundo INCA (2023) o câncer surge à partir de uma mutação genética, ou seja, de uma alteração do DNA da célula, que passa a receber instruções erradas para as suas atividades. As alterações podem ocorrer em genes especiais, denominados proto-oncogenes, que a princípio são inativos em células normais. Quando ativados, os proto-oncogenes tornam-se oncogenes, responsáveis por transformar as células normais em células cancerosas.

Na figura abaixo é possível verificar como essa transformação ocorre.

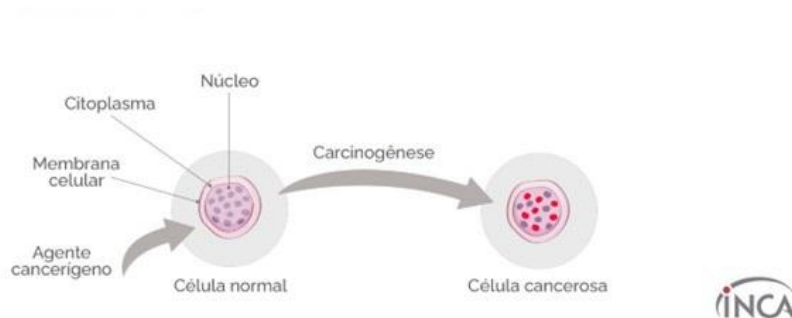


Figura 2.3 -Fonte: INCA (2023)

Essas alterações no DNA podem ser decorrentes de fatores genéticos como fatores externos, que segundo a União Internacional Contra o Câncer – UICC (2023), são classificadas em três categorias de carcinógenos (agentes cancerígenos):

- Físicos (raios ultravioletas e radiação ionizantes);
- Químicos (poluição do ar, tabaco, alimentos e água);
- Biológico (infecções provocadas por bactérias, vírus e parasitas);

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a projeção é de que 27 milhões de novos casos de câncer para o ano de 2030 em todo o mundo, e 17

milhões de mortes pela doença. Os países em desenvolvimento serão os mais afetados, entre eles, o Brasil. Dados divulgados pelo INCA (Instituto Nacional de Câncer), são esperados 704 mil novos casos de câncer no Brasil para cada ano do triênio 2023-2025, tendo destaque as regiões sul e Sudeste no qual concentra 70% da incidência. O número de casos de câncer tem aumentado de maneira considerável em todo o mundo, principalmente a partir do século passado, configurando-se, na atualidade, como um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial.

## **2.1 Câncer de Mama**

Como já foi mencionado, existem mais de 100 tipos de câncer, nesse trabalho se atentará somente ao câncer de mama.

O Câncer de mama é o mais comum e responsável pelo maior índice de mortalidade entre as mulheres por todo o mundo. Cerca de 1,38 milhões de novos casos foram diagnosticados em 2008, dos quais 60% acometeu vítimas de países desenvolvidos. Notadamente, postula-se significativa possibilidade de sobrevivência desse acometimento. Estima-se sobrevida de 5 anos, em 80% dos casos nos países desenvolvidos, em outra acepção menos de 40% em países em desenvolvimento [10]. Os países em desenvolvimento enfrentam restrições de recursos e infraestrutura que desafiam o objetivo de melhorar os resultados do câncer de mama por meio de reconhecimento, diagnóstico e gerenciamento oportunos [11].

## **2.2 Anatomia do câncer de Mama**

Tanto os machos quanto as fêmeas têm seios [7]. A mama é composta de tecido chamado adiposo [12]. Os seios femininos geralmente contêm mais tecido glandular do que os masculinos [13]. As mamas femininas contêm 12 a 20 lóbulos que são divididos em lóbulos menores [14]. Possuem uma mama um pouco menor que a outra [15]. A epiderme da aréola e do mamilo é muito pigmentada e até certo ponto enrugada, e a pele do mamilo contém várias glândulas sudoríparas apócrinas e sebáceas e pelos um tanto pequenos. Os ductos de leite 15-25 vão para a base do mamilo, onde quer que se expandam para sintetizar os seios do leite. Esses ductos de leite funcionam como transportadores de leite para os mamilos [16]. Ligeiramente abaixo da superfície do mamilo, esses seios terminam em ampolas em forma de cone. A aréola esférica está presente ao redor do mamilo e tem entre 15 e 60 mm de diâmetro. Esses lóbulos e lóbulos são conectados através de dutos de leite. O tecido adiposo da mama é suprido por uma rede de nervos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, linfonodos e também é composto por tecido conjuntivo fibroso e ligamentos [17]. O seio feminino é projetado para fornecer nutrição ideal para bebês e

proporcionar prazer sexual para a própria fêmea. As mamas são órgãos glandulares muito sensíveis às alterações hormonais do corpo [18].

### **2.3 Tipos de Câncer de Mama**

Quanto aos tipos de câncer de mama é dividido em dois, invasivo, e não invasivo que não se estendeu para longe do lóbulo ou ductos onde se situava [19]. Câncer de mama invasivo existe quando células anormais de dentro dos lóbulos ou ductos de leite se dividem nas proximidades do tecido mamário [20]. As células cancerosas podem passar pela mama para diferentes partes do corpo através do sistema imunológico ou da circulação sistêmica [21]. Eles podem se mover no início do desenvolvimento quando o tumor está um minuto ou depois quando é enorme. O câncer de mama invasivo é o carcinoma geral mais comum em mulheres.

### **2.4 Fatores causais e riscos associados de carcinoma de mama**

O câncer de mama é mais comum em mulheres solteiras do que em mulheres casadas [22, 23]. A mama é um órgão sensível ao estrogênio. Muitas mulheres que tomaram pílulas anticoncepcionais ou reposição de estrogênio descobriram que os medicamentos resultam em seios aumentados e muitas vezes sensíveis. A atividade deste medicamento, combinada com a dieta ocidental padrão rica em gordura e pobre em fibras, que estimula demais o tecido mamário, pode ser um gatilho para o câncer de mama. A incidência de câncer de mama é maior em mulheres acima de 50 anos e 2 casos por 1.000 são relatados nessa faixa etária. Investigações epidemiológicas também sugeriram que as mulheres que têm muitos filhos apresentam menor risco de câncer de mama do que aquelas que têm menos filhos. A incidência de câncer de mama é de 10,04% entre todos os cânceres e, mais comumente, ocorre em mulheres de 40 a 50 anos. O câncer de mama ocorre principalmente em mulheres obesas [24]. A depressão é mais comumente encontrada em mulheres com câncer de mama [25]. Andsoy *et al.* [26] realizaram um estudo para investigar o conhecimento sobre câncer colorretal, cervical e de mama. Para este estudo foram selecionados 226 enfermeiros atuantes. É muito interessante que alguns estudos epidemiológicos tenham afirmado que as mulheres que dão à luz antes de atingir a idade de 20 anos são conhecidas por terem um risco menor de câncer de mama do que aquelas que não deram à luz ou que deu à luz seu primeiro filho após a idade de 30 anos. O risco aumenta com a idade rapidamente durante a pré-menopausa e lentamente durante a vida pós-menopausa. A amamentação diminui o risco de câncer de mama [27]. A menopausa resultante da remoção cirúrgica dos ovários (ooforectomia) diminui o risco [51]. A presença de certos tipos de tumores benignos na mama aumenta o risco de

malignidade [28]. Os ovários param de produzir os hormônios femininos quando a menopausa se instala, mas em mulheres obesas, o tecido adiposo pode fornecer o estrogênio, pois é capaz de produzi-lo. Esse aumento na produção hormonal parece aumentar o risco de câncer de mama em mulheres obesas na pós-menopausa. A deficiência de vitamina D e a falta de exposição ao sol são consideradas as principais causas do câncer de mama [29]. Encontra-se mais em mulheres do que em homens [30]. O risco de câncer de mama aumenta com a idade, porém raramente encontrado antes dos 20 anos de idade [31]. Carcinoma em uma mama pode aumentar o risco em quatro vezes em outra mama. Enquanto as pacientes com histórico de câncer de ovário, endométrio ou cólon têm risco 1 a 2 vezes maior de desenvolver carcinoma de mama [32]. Uma mulher que teve câncer de mama tem um risco aumentado de ocorrer câncer de mama na outra mama [33]. O papel mínimo do gene foi estabelecido no desenvolvimento do câncer de mama. O BRCA-1 (gene de suscetibilidade ao câncer de mama) é considerado a causa de 5 a 10% do câncer de mama que é transferido do pai ou da mãe para a próxima geração.

Estudo indica que as condições ambientais corretas são necessárias para a expressão do gene promotor do câncer. Algumas famílias foram reconhecidas com uma incidência geneticamente maior de câncer de mama de início precoce. Se alguns indivíduos da família da mulher tiveram um tipo específico de câncer, a mulher pode ter um risco aumentado de câncer de mama [34]. O perigo é máximo se o membro da família afetado teve câncer de mama em um período juvenil, teve câncer em ambos os seios, ou se a mulher é um membro próximo da família. Familiares de primeiro grau, como filha, irmã e mãe, são principalmente significativos na estimativa de ameaça. Muitos parentes de segundo grau, como uma tia e uma avó com câncer de mama, também podem aumentar o risco. O câncer de mama em um homem aumenta o risco para todos os parentes próximos do sexo feminino. As mulheres que possuem histórico familiar positiva de carcinoma de mama são 2 a 4 vezes mais propensas a desenvolver o câncer, especialmente as mulheres que são portadoras dos genes BRCA1 ou BRCA2 têm a chance significativa de desenvolver carcinoma de mama [35]. O câncer de mama afeta tanto homens quanto mulheres; entretanto, a prevalência é maior no sexo feminino do que no masculino. Geralmente, as mulheres têm um risco 100 vezes maior de câncer de mama do que os homens [36]. Menarca precoce, nuliparidade, gravidez após os 30 anos, contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal, todos esses fatores podem aumentar o risco de câncer de mama [31]. Os hormônios esteroides incluem andrógenos, progesterona e estrogênio, que

pertencem a um grupo de hormônios estruturalmente conectados conhecidos como hormônios sexuais que são liberados no sangue pelas gônadas e glândulas suprarrenais. Eles são sintetizados a partir de um único precursor geral, o colesterol, através de uma reação catalisada por inúmeras enzimas para produzir uma grande diversidade de hormônios para diversos órgãos e tecidos alvo [9]. Os estrogênios têm atividades importantes na diferenciação, crescimento e desempenho de vários tecidos, incluindo o sistema urogenital do homem e da mulher, sistema cardiovascular, cérebro, útero e mama [9]. De acordo com isso, Kato *et al.* [37], relataram que a progressão do câncer de órgãos reprodutivos, como câncer de próstata e mama, ocorre frequentemente devido aos andrógenos, progesterona e estrogênio, que exercem inúmeras atividades biológicas em células normais e anormais. O câncer de mama tem sido associado com alto nível de gorduras na dieta e baixo nível de certos nutrientes por vários anos [38]. Acumulam-se evidências de que certos poluentes ambientais contribuem para a atividade estrogênica e podem contribuir para a prevalência de problemas mamários no mundo industrializado. O consumo de álcool está associado ao risco de câncer de mama. Esta associação foi considerada secundária ao fato de que o consumo de álcool aumenta o nível de hormônios no sangue [39].

## **2.5 Genes BRCA1 e BRCA2**

Esses são dois genes que foram reconhecidos como possuindo uma relação direta com o câncer de mama. Ambos surgem para conter atividades biológicas comparáveis, como reparo de danos ao DNA e, em seu tipo variante, aumentam o risco de câncer de mama e outros cânceres de ovário. O conhecimento preeminente acessível até o momento é baseado em uma investigação conjunta de 22 pesquisas, 11 que estabeleceram que a prevalência de câncer de mama é de 65% aos 70 anos de idade em mulheres que adquiriram o gene BRCA1 e 45% naquelas portadoras de câncer de mama. genes BRCA2. Prevalência de câncer de mama em portadora desses genes é de 10 a 30 vezes mais do que aquelas mulheres que não possuem variantes genéticas herdadas. Apesar do grande aumento no risco de câncer de mama associado aos genes BRCA1 e BRCA2, eles são responsáveis por aproximadamente 5% de todos os cânceres de mama, já que apenas 1 em cada 1.000 mulheres adquiriram um deles. Existem vários subgrupos tribais nos quais os genes BRCA1 e BRCA2 são mais prováveis de serem inatos (por exemplo, aproximadamente 1% das mulheres de ascendência judaica Ashkenazi adquiriram genes BRCA1 ou BRCA2 de

risco aumentado; variantes análogas são, além disso, familiares em mulheres que pertencem à Islândia e diferentes países escandinavos). O indicador de risco individual como resultado de testes hereditários para BRCA1 e BRCA2 continua sendo uma experiência exigente. Quase 2.000 variantes foram encontradas nos dois genes (BRCA1 e BRCA2) e, para numerosos; ainda não se sabe se aumentam ou não a prevalência do câncer de mama. Um sinal possível é o local da variante no gene; indica que variantes em algumas partes dos genes podem causar maior ameaça de câncer de mama do que outras [40, 41]. Mesmo que todas as mulheres que adquirem uma variante BRCA1 ou BRCA2 não causem essencialmente câncer de mama, é incerto o que outros determinantes, como genéticos ou ambientais, influenciam o risco de mama. Há também dados promissores de que os determinantes do câncer de mama podem atuar de maneira diferente para portadores de variantes BRCA1 ou BRCA2 do que para mulheres sem vulnerabilidade hereditária por causa desses genes [42].

## **2.6 Mortalidade do Câncer de Mama: Fases do câncer de mama**

De acordo com o relatório do Breastcancer.org os estágios do câncer de mama dependem do tamanho e tipo de tumor e de quanto as células tumorais foram penetradas nos tecidos mamários [43]. Enquanto o estágio 0 descreve o tumor não invasivo e o estágio 4 descreve o tipo invasivo de tumor. As descrições desses estágios do tumor são:

### **Estágio 0**

Este é o estágio não invasivo do tumor que indica que tanto as células cancerígenas quanto as não cancerosas estão dentro dos limites daquela parte da mama em que o tumor começa a crescer e nenhuma evidência encontrada de sua invasão nos tecidos circundantes dessa parte, o exemplo deste estágio tumoral é o carcinoma de células ductais *in situ* (CDIS) [44].

### **Estágio 1**

Esta fase descreve como o carcinoma de mama invasivo e a invasão microscópica é possível nesta fase. Tem duas categorias que são o estágio 1A e 1B. A categoria 1A descreve o tumor que mede até 2 cm e nenhum dos linfonodos está envolvido nele, enquanto o estágio 1B descreve aquele pequeno grupo de células cancerosas maiores que 0,2 mm encontradas no linfonodo [45].

### **Estágio 2**

O estágio 2 também tem duas categorias 2A e 2B. O estágio 2A descreve que o tumor é encontrado nos linfonodos axilares ou nos linfonodos sentinela, mas

nenhum tumor é encontrado na mama. O tumor pode ser menor ou maior que 2 cm, mas não maior que 5 cm. No entanto, o estágio 2B descreve que o tumor pode ser maior que 5 cm, mas não pode atingir os linfonodos axilares [46].

### **Estágio 3**

Foi dividido em três subcategorias que são 3A, 3B e 3C. Entre os quais o estágio 3A descreve que nenhum tumor é encontrado na mama, mas pode ser encontrado em 4 a 9 linfonodos axilares ou linfonodos sentinela, enquanto o estágio 3B descreve que o tumor pode ser de qualquer tamanho, mas causou inchaço ou úlcera na pele da mama e pode ter se espalhado até 9 linfonodos axilares ou para linfonodos sentinela estágio 3B pode ser considerado como câncer de mama infamatório que inclui a pele vermelha, quente e inchada da mama. No entanto, o estágio 3C descreve a disseminação do tumor para até 10 ou mais de 10 linfonodos axilares e também envolve os linfonodos acima e abaixo da clavícula [47].

### **Estágio 4**

Este estágio compreende ao mais avançado e metastático, em que ocorre a disseminação para outros órgãos, tais como: pulmões, ossos, fígado, cérebro, etc.

### 3 MODELOS MATEMÁTICOS

Modelos matemáticos são uma importante e já estabelecida ferramenta para se descrever, investigar e entender diferentes fenômenos biológicos. Dentre várias abordagens possíveis para formular modelos, estão os modelos contínuos baseados em equações diferenciais, cujas vantagens são, entre outras, o arcabouço teórico bem estabelecido, a facilidade de se formular e generalizar modelos, a universalidade da linguagem, a facilidade de implementação e simulação computacional, etc.

São utilizadas de diferentes formas para ajudar a entender e tratar o câncer. Modelos são usados para entender como o câncer se desenvolve [48] e cresce [49, 50, 51].

Eles são usados para otimizar [52, 53] ou mesmo personalizar [48, 54, 55] os regimes de tratamento atuais; prever a eficácia de novos tratamentos [56] ou combinações de diferentes terapias [57,58] ; e dar uma visão sobre o desenvolvimento de resistência ao tratamento [57, 59] . Contudo os modelos tenham grande potencial para melhorar o desenvolvimento e a implementação do tratamento do câncer, eles só realizarão esse potencial se fornecerem previsões precisas.

Encontrar fórmulas para prever o crescimento de tumores tem sido de interesse desde os primórdios, da pesquisa sobre o câncer. Muitos modelos foram propostos, entretanto ainda não há consenso sobre os padrões de crescimento que os tumores sólidos apresentam [60]. Este é um problema importante porque um modelo preciso do crescimento do tumor é necessário para avaliar as estratégias de triagem [61], otimizar os protocolos de tratamento de radiação [62, 63] e tomar decisões sobre o tratamento do paciente [64, 65].

Na literatura é possível encontrar diversos modelos matemáticos que trabalham a dinâmica do desenvolvimento do câncer, porém nesse trabalho serão destacados somente três modelos, são eles: Malthus [66], Gompertz [67] e Modelo Logístico [68], com suas ordens inteiras e fracionárias.

#### 3.1 Modelo de Malthus

O Modelo de Malthus partiu da proposta do economista inglês Thomas Robert Malthus [66] de associar a matemática à dinâmica populacional. É um modelo mais primitivo em que o crescimento de uma população é proporcional à população em cada instante [67]. No entanto, esse modelo não leva em consideração diferenças de crescimento para cada indivíduo, ou mesmo, Malthus desconsidera fatores como fome, guerra, doenças ou qualquer outro fator que poderia diminuir uma população.



Malthus tentou provar matematicamente que a população humana cresce em progressão geométrica, mas a produção de alimentos cresce em progressão aritmética.

Então de acordo com esse modelo a população da Terra cresceria de forma gigantesca, tornando o planeta um local superlotado, sem alimento para todos e, por fim, inabitável ao longo do tempo. Entretanto, fatores que levaram a morte de várias pessoas e o salto que a produção mundial de alimentos obteve entre os anos de 1950 e 1998 passando de 247 quilos per capita para 312 quilos [69] contrariaram as hipóteses malthusianas.

O modelo de Malthus leva em consideração que o tumor seja constituído de uma única população celular (tumor homogêneo) e esteja na fase inicial do seu desenvolvimento, sendo válido para tumores avasculares, ou seja, quando a angiogênese ainda não ocorreu [70].

Este modelo seria aplicado à crescimentos populacionais (crescimento bacteriano na cultura e de populações de pragas na ausência de inimigos naturais) em que a variação do número populacional ao longo do tempo é proporcional à função de crescimento, onde  $k \in \mathbb{R}$  é uma constante.

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = KP(t) \\ P(0) = P_0. \end{cases} \quad (3.1)$$

Onde a solução dessa equação é dada:

$$\frac{dP}{P(t)} = K dt.$$

Integrando os dois lados

$$\int \frac{dP}{P(t)} = \int K dt$$

$$\ln(P(t)) = kt + c$$

$$P(t) = ce^{kt}$$

Logo conclui-se

$$P(t) = P_0 e^{kt} \quad (3.2)$$

### 3.2 Equação Logística

A equação logística foi publicada em 1838 pelo matemático-biólogo belga Pierre François Verhulst para modelar o crescimento da população mundial e baseou-se na avaliação de estatísticas populacionais disponíveis, onde a população deverá crescer até um limite máximo sustentável, isto é, ela tende a se estabilizar num determinado valor, seu modelo é um complemento a teoria do crescimento exponencial de Thomas Robert Malthus no ano de 1798, onde, a população em relação ao tempo apresenta um crescimento exponencial não limitado, assim seu modelo diverge substancialmente do previsto, o que torna o modelo não tão eficaz para algumas aplicações que necessitam de resultados mais precisos ou mais próximos da realidade [71]. O modelo logístico pode ser aplicado com dependência temporal e possui uma vasta área de aplicação já que os fatores inibidores são levados em consideração. Por exemplo, se fôssemos modelar a evolução de uma determinada gripe, os fatores inibidores poderiam ser o isolamento das pessoas infectadas, as ações governamentais e as formas de prevenção pelos meios de comunicação.

Esse modelo pode ser utilizado para descrever crescimento tumoral considerando um importantíssimo aspecto biológico, que é a competição das células entre si por oxigênio e recursos vitais.

Para o estudo do crescimento de tumores a equação Logística de Verhulst sofreu uma adaptação para moldes de aplicação, corroborado por [72], que é dado pelos seguintes termos:

$$\frac{d}{dt}N(t) = kN(t) \left(1 - \frac{N(t)}{r}\right). \quad (3.3)$$

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

$$\frac{d}{dt}N(t) = kN(t)[1 - N(t)]. \quad (3.4)$$

Esta é uma equação do tipo separável, então:

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

Aplicando o operador integral em ambos os lados e por frações parciais, se obtém:

$$\int \frac{1}{N} dN - \int \frac{1}{1-N} dN = \int k dt.$$

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

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

Logo elevando os dois lados a  $e$ , se conclui que a solução obtida é:

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

Utilizando a condição inicial, se tem

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

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

$$N = \frac{1}{c^{-1}e^{-kt} + 1} \Rightarrow N = \frac{1}{\left[\frac{1}{N(0)} - 1\right]e^{-kt} + 1}. \quad (3.5)$$

É possível notar que a equação logística ser do tipo separável é também uma equação do tipo Bernoulli, ou seja, sendo ela desse tipo é possível resolver esta equação não linear introduzindo uma mudança de variável dependente, conveniente, que a transforma em uma equação linear. Esse atributo será de grande valia, uma vez que será utilizado o cálculo fracionário e para tanto, uma das condições para aplicar a Transformada de Laplace é que a dada equação seja linear.

Uma equação diferencial ordinária do tipo Bernoulli é da forma:

$$y'(t) + p(t)y(t) = q(t)y^n(t). \quad (3.6)$$

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

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

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

A partir disto, resulta em:

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

Sendo assim, uma equação linear.

No caso proposto, a equação logística (3.4), é dada por:

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

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

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

Assim pode escrever

$$\frac{dv(t)}{dt} = k[1 - v(t)] \tag{3.7}$$

A última equação é do tipo separável, logo

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

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

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

Utilizando a condição inicial, se tem

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

Logo, pode-se escrever

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

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

### 3.3 Modelo de Gompertz

Com a intenção de descrever a taxa de mortalidade de seres humanos, o matemático Benjamin Gompertz, em 1825, desenvolveu uma equação muito famosa do qual denomina-se Equação de Gompertz. Se pesquisar na literatura científica, irá

encontrar várias formas de apresentação de equação e sua aplicação em tumores sólidos. Nesse trabalho, há de se considerar que ela, da forma descrita, referendada por [73] porém considerando algumas modificações relacionadas à notação dos parâmetros

$$\frac{dN}{dt} = -rN \ln\left(\frac{K}{N}\right). \quad (3.8)$$

onde

- $N(t)$ , é a população de células tumorais no instante  $t$ .
- $r$ , é a constante de crescimento intrínseca das células, com  $r > 0$ .
- $K$ , é a capacidade de carga do tumor, ou seja, é o tamanho máximo que o mesmo pode atingir com os nutrientes disponíveis [62] e, portanto, temos que  $K > 0$

Apesar da capacidade de carga,  $K$ , de um tumor ser intimamente relacionada à quantidade de células tumorais,  $N(t)$ , no instante  $t$ , consideraremos que um tumor possui um limite para a quantidade de células que não pode ser ultrapassado e que esse valor é da ordem de  $10^{13}$  células [74].

Considerando que conhecemos a população de células tumorais no instante inicial, ou seja, tem-se a condição inicial  $N(0) = n_0$  e que  $\ln\left(\frac{N}{K}\right) = u$  é possível resolver o P.V.I (Problema de Valor Inicial).

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \ln\left(\frac{K}{N}\right) \\ N(0) = n_0. \end{cases}$$

A resolução dessa equação nos fornece como solução a função do tempo que descreve a população de células tumorais no instante  $t$ , que é dada por:

$$N(t) = k \cdot e^{-e^{r \cdot t} \cdot \ln\left(\frac{n_0}{K}\right)}.$$

Demonstração:

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

Fazendo uma mudança de variável, tem-se:

$$u = \ln\left(\frac{N}{K}\right) \Rightarrow N = K e^u$$

Realizando as devidas substituições

$$Ke^u \frac{du}{dt} = -ruKe^u \Rightarrow \frac{du}{dt} = -ru$$

Separando as variáveis e Integrando, se obtém:

$$\frac{du}{u} = -r dt \Rightarrow \int \frac{du}{u} = - \int r dt$$
$$\ln(u) = -rt + c \Rightarrow \ln\left(\frac{N}{K}\right) = e^{-rt} e^c$$
$$N(t) = k \cdot e^{-e^{r \cdot t} \cdot \ln\left(\frac{n_0}{K}\right)}$$

Dessa forma conclui a prova da equação ora tratada. A versão fracionária desse modelo será abordada na continuidade deste trabalho.

## 4 CÁLCULO FRACIONÁRIO

O Cálculo fracionário de ordem não inteira ou sua denominação clássica: Cálculo Fracionário, é quase tão antigo quanto o cálculo de ordem inteira usual, entretanto por não ter interpretações físicas e geométricas evidentes, o cálculo fracionário não foi difundindo da mesma forma que o cálculo usual. Mas discorre de algumas décadas para cá, um número expressivo de artigos publicados na área, com uma crescente de estudos em todo mundo [75].

Considerando-se que seu surgimento se deu no ano 1695, numa troca de correspondência entre o Marques l'Hôpital e Leibniz, ainda durante o desenvolvimento do Cálculo Diferencial e Integral Clássico. Nesta correspondência Leibniz estimulou a possível generalização da derivada de ordem inteira para uma ordem arbitrária, l'Hôpital então questionou-o sobre o caso especial em que a ordem da derivada fosse um meio. A carta resposta datada em 30 de Setembro de 1695, apresentava uma reflexão acertada de Leibniz, na qual afirmava categoricamente que consequências relevantes aconteceriam desses desenvolvimentos [76].

### 4.1 Um prelúdio ao Cálculo Fracionário

Notáveis Matemáticos contribuíram para construção do Cálculo Fracionário [3], com o intuito de compreender melhor essa nova ferramenta, a partir do século XVIII, iniciam-se os estudos do Cálculo Fracionário. Em 1730, Euler escreveu que a utilização de interpolações na derivada facilitaria na obtenção das derivadas de ordem genérica [77].

Em 1772 Lagrange apresentava a chamada lei dos expoentes, no qual foi fundamental para a extensão do Cálculo Fracionário, mesmo não sendo válida para toda função  $y$  quando  $m$  e  $n$  são arbitrários [77]. Esta lei consiste em:

$$\frac{d^m}{dx^m} \cdot \frac{d^n}{dx^n} = \frac{d^{m+n}}{dx^{m+n}}. \quad (4.1)$$

Somente no século XIX houve um estímulo maior desse objeto de estudos dos quais se destacam:

Laplace [1749 – Pierre Simon de Laplace -1827] que, em 1812, definiu uma derivada fracionária por meio de uma integral.

Lacroix [1765 – Silvestre François Lacroix – 1843], em 1819, querendo obter a derivada de ordem fracionária de um polinômio  $y = x^m$ , com  $n$  sendo um número natural e  $m \geq n$ , definiu a derivada fracionária da seguinte forma [77].

$$\frac{d^n}{dx^n} y = \frac{m!}{(m-n)!} x^{m-n}. \quad (4.2)$$

Quando  $n$  não é um inteiro, utilizando a função Gama (4.3), segue que:

$$\frac{d^n}{dx^n} = \frac{\Gamma(m+1)}{\Gamma(m-n+1)} x^{m-n}. \quad (4.3)$$

Conhecida atualmente como representação de Fourier [77], em 1822 Fourier apresentou da seguinte maneira.

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

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

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

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

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

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

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

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

iv)  $n = 4k$

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

Com isto, tem-se

:

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

Para  $u$  arbitrário, Fourier definiu:

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



Com contribuições dadas por Abel e Fourier [em 1832 Liouville definiu a seguinte Relação [77].

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

Onde,  $D = \frac{d}{dx}$  e  $n \in \mathbb{N}$ , estendido para uma ordem não inteira. Liouville considerou a expansão em série para função  $f(x)$  como

$$f(x) = \sum_{k=0}^{\infty} c_k e^{akx}, \quad \text{Re}(ak) > 0 \quad (4.2)$$

e definiu a derivada de ordem arbitrária por

$$D^\alpha f(x) = \sum_{k=0}^{\infty} c_k e^{akx}$$

que é conhecida como a primeira fórmula de Liouville para derivada de ordem arbitrária. Porém, esta definição só pode ser utilizada para uma classe de funções da forma dada pela equação (4.2). Por motivo dessa restrição e afim de prolongar sua primeira definição, Liouville formulou outra definição para derivada fracionária tendo como base a função gama. Esta segunda abordagem foi aplicada explicitamente para a função  $x^{-a}$ . Considera-se a integral que define a função gama e operando com  $D^\alpha$  de modo a obter [77].

$$D^\alpha x^{-a} = (-1)^\alpha \frac{\Gamma(\alpha + a)}{\Gamma(a)} x^{-\alpha-a}, \quad a > 0$$

Que é chamada segunda definição de Liouville para derivada de ordem arbitrária. No entanto esta definição é útil somente para funções racionais do tipo  $x^{-a}$  com  $\text{Re}(a) > 0$ .

## 4.2 Funções Especiais

Assim como o cálculo elementar e o cálculo fracionário, estão diretamente relacionados ao conhecimento das funções relacionados a eles, a suas definições, propriedades e características. Nesta seção, serão estudadas algumas funções especiais que constituem a ferramenta matemática básica para a compreensão da derivada fracionária

Essa seção tem por objetivo apresentar e demonstrar de forma focada as principais funções ligadas ao Cálculo fracionário, sendo elas, Gama, Beta, Mittag-Leffler e Gel'fand-Shilov. [78]

### 4.3 Função Gama

A função Gama ( $\Gamma$ ) é uma das funções com grande relevância na Matemática, sendo introduzida por Euler em 1730, resultado de uma pesquisa sobre uma forma de interpolação do fatorial de um número [79]. A função Gama, também conhecida como a função Gama de Euler de segunda espécie, possui várias maneiras de ser estudada, porém aqui se introduzirá a partir de uma representação integral, sendo essa função indiscutivelmente básica do Cálculo Fracionário, considerada uma generalização do conceito de fatorial, permitindo o cálculo de  $n!$  no caso em que  $n \in \mathbb{Z}$  [80].

Esta função pode ser definida pela integral imprópria

$$\Gamma(z) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{z-1} dt \quad (4.3)$$

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

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

$$\Gamma(n) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{n-1} dt = (n-1)! \quad (4.4)$$

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

*i) Para  $n = 1$ ,*

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

*ii) Supondo válida para na equação (1), i.e.,*

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

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

Temos que

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

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

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

Sua prova é feita por integração por partes.

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

$$\Gamma(z + 1) = z\Gamma(z) \tag{4.5}$$

O gráfico de  $\Gamma(z)$  possui a aparência abaixo.

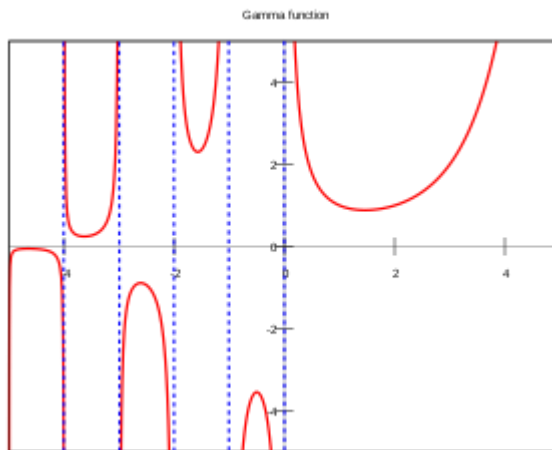


Figura 4.1 – Gráfico da função  $\Gamma(z)$ , para todos os valores reais (fonte: [https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Gamma\\_plot.svg](https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Gamma_plot.svg))

Essa equação (4.5) provavelmente é a mais importante de todas as propriedades. Essa propriedade dá a possibilidade de conhecer a Gama de valores que deferem de  $z$  por algum inteiro, assim “escapando” de integrais imprópria. Lembrando que essa propriedade não se utiliza para inteiros negativos e nem para zero.

Existem outras propriedades que são menos utilizadas:

Uma importante relação envolvendo a função gama com a função seno é conhecida fórmula de reflexão, que pode se mostrada através da função beta uma integração no plano complexo [77].

$$\Gamma(z)\Gamma(1-z) = \frac{\pi}{\text{sen}(\pi z)} \quad (4.6)$$

Um resultado bem interessante e facilmente demonstrável é referente ao valor de  $\Gamma\left(\frac{1}{2}\right) = \sqrt{\pi}$ . Com base nesse, pode-se calcular o fatorial de outros números que diferem por algum inteiro desse. Sua demonstração se torna simples usando a equação (1.4), substituindo o parâmetro  $z$  por  $\frac{1}{2}$ , tem-se:

$$\Gamma\left(\frac{1}{2}\right)\Gamma\left(1-\frac{1}{2}\right) = \frac{\pi}{\text{sen}\left(\pi\frac{1}{2}\right)}$$

$$\left[\Gamma\left(\frac{1}{2}\right)\right]^2 = \frac{\pi}{\text{sen}\left(\frac{\pi}{2}\right)} = \pi,$$

Logo:

$$\Gamma\left(\frac{1}{2}\right) = \sqrt{\pi}.$$

Com isso, conclui-se o que se precisa da função especial Gama, função essa como já mencionado de grande utilidade para o Cálculo Fracionário.

#### 4.4 Função Beta

A Função Beta ( $\beta$ ) foi demonstrada pela primeira vez por Euler, sendo também conhecida por integral euleriana de primeira espécie, tendo significativa relevância no Cálculo Fracionário. Sua Definição na forma integral é [81]:

$$\beta(q, p) = \int_0^1 t^{p-1}(1-t)^{q-1} dt, \quad (4.7)$$

Em que  $\mathbb{R}(q), \mathbb{R}(p) > 0$ .

Realizando a mudança de variável  $t = \cos^2\theta$ , se tem:

$$\beta(q, p) = 2 \int_0^{\pi/2} (\text{sen}\theta)^{2p-1} (\text{cos}\theta)^{2q-1} d\theta \quad (4.8)$$

A função Beta apresenta algumas propriedades, as quais destacam-se:

i) Comutativa

$$\beta(q, p) = \beta(p, q). \quad (4.9)$$

Demonstração:

$$\beta(p, q) = \int_0^1 t^{q-1}(1-t)^{p-1} dt, \quad 1-t = u, t = 1-u, du = -dt$$

$$\beta(q, p) = -\int_1^0 u^{q-1}(1-u)^{p-1} du$$

$$\beta(q, p) = \int_0^1 u^{p-1}(1-u)^{q-1} du = \beta(p, q), \text{ como se queria demonstrar.}$$

ii) Relação entre a função Beta e Gama.

$$\beta = \frac{\Gamma(q)\Gamma(p)}{\Gamma(q+p)} \quad (4.10)$$

A demonstração da função ora tratada é a seguinte:

Considere o produto

$$\Gamma(q)\Gamma(p) = \int_0^\infty e^{-t}t^{q-1}dt \int_0^\infty e^{-z}z^{p-1}dz \quad (4.11)$$

Introduzindo as mudanças de variáveis  $t = u^2$  e  $z = v^2$ , na Eq. (4.11) pode se escrever,

$$\Gamma(q)\Gamma(p) = 4 \int_0^\infty e^{-u^2} u^{2q-1} du \int_0^\infty e^{-v^2} v^{2p-1} dudv$$

$$\Gamma(q)\Gamma(p) = 4 \int_0^\infty \int_0^\infty e^{-(u^2+v^2)} u^{2q-1} v^{2p-1} dudv$$

Utilizando as coordenadas polares no plano  $u = r\cos\theta$  e  $v = r\sin\theta$ , em que Jacobiano da transformação e  $r$ , então  $dudv = r dr d\theta$ ,

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

Aqui vamos notar que

$$\beta(q, p) = 2 \int_0^{\pi/2} (\sin\theta)^{2p-1} (\cos\theta)^{2q-1} d\theta.$$

Pois fazendo a mudança de  $t = \cos^2\theta$  na Eq. (4.7), segue que

$$\beta(q, p) = -\int_{\pi/2}^0 [(\cos\theta)^{2p-2} (\sin\theta)^{2q-2} \cdot 2\sin\theta \cos\theta d\theta]$$

Em que  $(\sin\theta)^{2q-2} = 1-t$  e  $2\sin\theta \cos\theta d\theta = dt$ . Assim tem-se que

$$\beta(q, p) = 2 \int_0^{\pi/2} (\sin\theta)^{2p-1} (\cos\theta)^{2q-1} d\theta.$$

Portanto

$$\Gamma(q)\Gamma(p) = 2\beta(q, p) \int_0^\infty e^{-r^2} r^{2p+2q-1} dr. \quad (4.12)$$

Finalizando, ao fazer a mudança de variáveis  $r^2 = y$  e  $2rdr = dy$  em Eq. (4.12) temos

$$\Gamma(q)\Gamma(p) = \beta(q, p) = - \int_0^\infty e^{-y} y^{p+q-1} dy$$

Logo, chega-se à identidade desejada

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

Relação essa, na qual é utilizada constantemente para resolução de exercícios de Cálculo Fracionário.

2ª Propriedade: 
$$\beta(q, p) = 2 \int_0^{\pi/2} (\text{sen}\theta)^{2p-1} (\text{cos}\theta)^{2q-1} d\theta.$$

Dada a função Beta: 
$$\beta(q, p) = \int_0^1 t^{p-1} (1-t)^{q-1} dt$$

Realizando a mudança de variável  $t = \cos^2\theta$ ,  $dt = -2\cos\theta\text{sen}\theta d\theta$

$$\beta(q, p) = - \int_{\pi/2}^0 (\cos^2\theta)^{p-1} (1 - \cos^2\theta)^{q-1} \cdot 2\text{sen}\theta\text{cos}\theta d\theta$$

$$\beta(q, p) = 2 \int_0^{\pi/2} (\cos\theta)^{2p-2} (\text{sen}\theta)^{2q-2} \cdot \text{sen}\theta\text{cos}\theta d\theta$$

$$\beta(q, p) = 2 \int_0^{\pi/2} (\text{sen}\theta)^{2p-1} (\text{cos}\theta)^{2q-1} d\theta.$$

Com as propriedades e demonstrações ora tratada, conclui-se o que necessita da função Beta no qual será de grande utilidade para o tratamento do Cálculo Fracionário.

Com isso demonstra-se a segunda propriedade concluindo a função Beta no qual será de grande utilidade para o estudo do Cálculo Fracionário.

#### 4.5 Função de Mittag-Leffler

Juntamente com as funções mencionadas anteriormente definidas por Euler, a Função de Mittag-Leffler em muitas literaturas é conhecida como a rainha das funções no Cálculo Fracionário, sendo a de presença ubíqua.

A Função de Mittag-Leffler trata-se de uma generalização da exponencial, tem um papel equivalente na resolução de Equações Diferenciais Fracionárias Lineares, ao que a função exponencial tem para as equações Diferenciais de Ordem Inteira [77].

#### 4.5.1 Função de Mittag-Leffler de um Parâmetro

A Função de Mittag-Leffler de um parâmetro foi introduzida primeiramente em 1903 pelo matemático sueco Magnus Gosta Mittag-Leffler [3, 82], e posteriormente generalizada contendo mais parâmetros. A Função de Mittag-Leffler de Um Parâmetro [82] denotada por  $E_\alpha(z)$ . Trata-se de uma função complexa com dependência de um parâmetro também complexo, com  $Re(\alpha) > 0$ . Esta função é expressa por:

$$E_\alpha(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\alpha k + 1)} \quad (4.13)$$

Tomando  $\alpha = 1$

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

Pode-se assim, considerá-la como generalização fracionária da função exponencial.

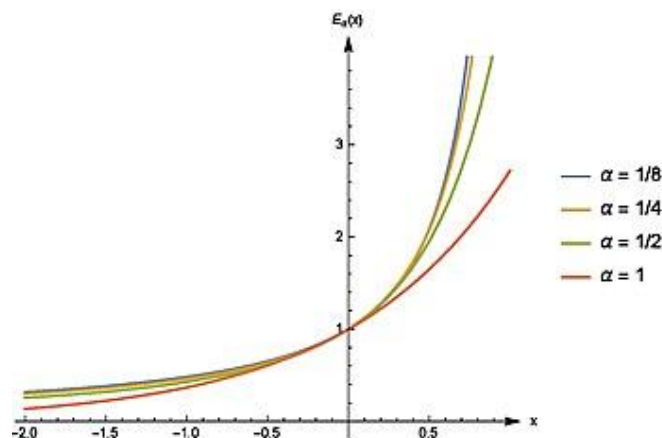


Figura 4.2 – Gráfico da função de Mittag-Leffler,  $E_\alpha(x)$ , para  $0 < \alpha \leq 1$ . (Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Mittagleffler.jpg>)

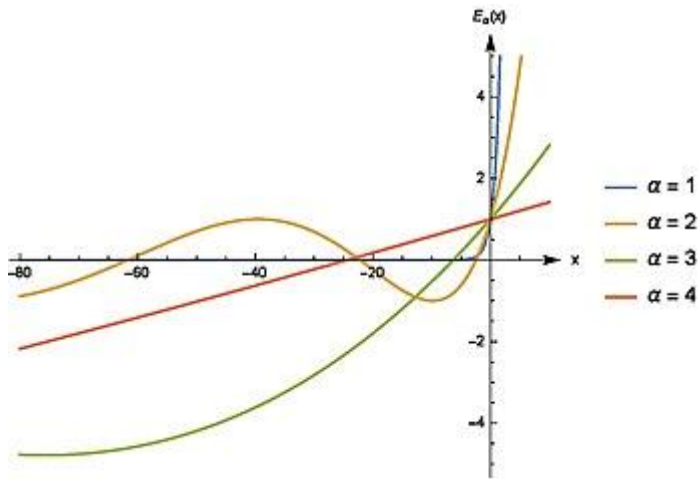


Figura 4.3 – Gráfico da função de Mittag-Leffler,  $E_\alpha(x)$  para  $\alpha$  inteiro (fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Mittagleffler2.jpg>)

#### 4.5.2 Função de Mittag-Leffler de dois Parâmetros

A Função de Mittag-Leffler de dois parâmetros foi proposto por Agarwal [81] no ano de 1965, e esta é de extrema importância para a teoria do Cálculo Fracionário.

A Função de Mittag-Leffler de dois parâmetros tem por definição:

$$E_{\alpha,\beta}(z) = \sum_{K=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\alpha k + \beta)} \quad (4.14)$$

Sendo  $Re(\alpha) > 0$  e  $Re(\beta) > 0$

Torna-se fácil verificar que quando  $\beta=1$  se reduz a uma equação de 1 parâmetro,

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

Conclui-se que  $E_{\alpha,1}(z) = E_\alpha(z)$

Agora será apresentada algumas de suas propriedades.

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

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



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

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

Generalizando os casos (i) e (ii) se obtêm a seguinte relação:

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

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

Exemplos de casos particulares

Dar-se início os casos particulares da função de Mittag-Leffler pelas funções cosseno e seno trigonométricos, i.e.,

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

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

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

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

Além disso, por ser uma generalização da função exponencial é de se distinguir que as funções seno e cosseno hiperbólicos também se encaixem em casos particulares da função de Mittag-Leffler, e de fato, visto em

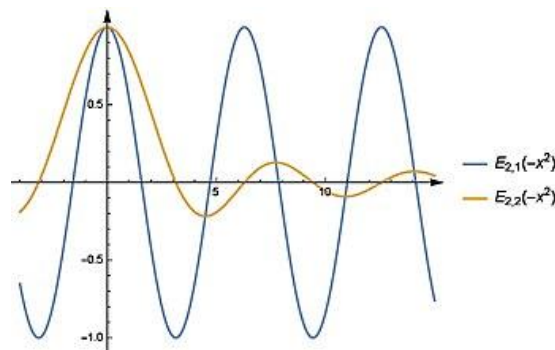
$E_{\alpha,\beta}(z)$ , com  $\alpha = 2$  e  $\beta = 1$

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

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

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

Figura 4.4 - Função de Mittag-Leffler,  $E_{\alpha,\beta}(-x^2)$ , correspondente a função  $\cos(x)$  e a função  $\frac{\text{sen}(x)}{x}$ .



Fonte(<https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Mittaglefflerex2.jpg>)

### 4.5.3 Uma relação importante

Como já visto, foi apresentado algumas relações para a função de Mittag-Leffler. Em que deve salientar, nessa seção, uma relação de grande relevância para esse trabalho.

Esta relação é dada por:

$$E_{\alpha, \alpha+1}(-x^\alpha) = \frac{1 - E_\alpha(-x^\alpha)}{x^\alpha}. \quad (4.15)$$

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

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

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

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

Com isto,

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

Assim,

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

Sabendo-se por (1.11) que

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

Assim, conclui-se:

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

Já mencionado no início, a Função de Mittag-Leffler possui mais parâmetros, mas nessa seção só há de focar em um e de dois parâmetros.

#### 4.6 Função de Gel'fand-Shilov

Definição 1.4.1 – Função de Gel'fand-Shilov função primordial e fundamental a introdução Integral Fracionária [7, 8].

Sejam  $n \in \mathbb{N}$  e  $v \in \mathbb{R}$ . Define-se assim a função de Gel'fand-Shilov como

$$\phi_n(t) = \begin{cases} \frac{t^{n-1}}{(n-1)!} & \text{se } t \geq 0 \\ 0 & \text{se } t < 0. \end{cases} \quad \text{e} \quad \phi_v(t) = \begin{cases} \frac{t^{v-1}}{\Gamma(v)} & \text{se } t \geq 0 \\ 0 & \text{se } t < 0. \end{cases} \quad (4.16)$$

Por ser uma função primordial para o estudo do Cálculo Fracionário, sua importante propriedade e sua transformada de Laplace será demonstrada na próxima seção.

#### 4.7 Transformada de Laplace

Sabe-se do cálculo de ordem inteira que o método da transformada de Laplace é uma ferramenta muito útil na análise de equações diferenciais lineares, principalmente no caso em que a equação possui coeficientes constantes. Neste caso, a Transformada de Laplace reduz a EDO numa equação algébrica que é, em geral, muito mais simples de solucionar, deixando a dificuldade de se obter a solução final da EDO de partida a um problema de inversão.

Nesta seção, será estudada a Transformada de Laplace. Essa transformada integral é fundamental no desenvolvimento de algumas propriedades da Derivada Fracionária, sobretudo na resolução de equações diferenciais fracionárias, conduzindo em uma outra equação, aparentemente mais simples que a equação original, resolve-se essa equação e, através da respectiva transformada inversa, recupera-se a solução da equação diferencial original. Nesse sentido, a definição e as principais propriedades da Transformadas de Laplace serão apresentadas.

**Definição 1.** Seja  $f(t)$  uma função definida no intervalo  $0 \leq t \leq \infty$ .

Defini-se transformada de Laplace de  $f(t)$  denotada por  $L[f(t)]$  ou  $F(s)$ , pela integral:

$$F(s) \equiv \mathcal{L}[f(t)] = \int_0^{\infty} e^{-st} f(t) dt, \quad (4.17)$$

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

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

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

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

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

A condição ii) equivale a dizermos que  $f(t)$  é de ordem exponencial  $\mu$ . Sabemos que a Transformada de Laplace de uma função admissível existe e está bem definida [77].

#### 4.7.1 Convolução

De forma geral, a Transformada de Laplace do produto de duas funções não é igual ao produto das transformada. Será introduzido um produto conveniente para que esta propriedade tenha validade. E assim sua aplicação será usada para tal.

**Definição 3.** Seja  $f(t)$  e  $g(t)$  duas funções de ordem exponencial  $\alpha$  e  $\beta$ , e com Transformada de Laplace  $F(s)$  e  $G(s)$ , respectivamente no intervalo de  $[0, \infty)$ . Defini Convolução de  $f(t)$  e  $g(t)$ , denotada por  $(f * g)(t)$ , como sendo [2, 72] [73][3]:

$$(f * g)(t) = \int_0^t f(t - \tau)g(\tau) d\tau = \int_0^t f(\tau)g(t - \tau) d\tau. \quad (4.18)$$

Inicialmente calcula-se a Transformada de Laplace do Produto de Convolução, ou seja

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

Introduzindo a mudança de variável  $\tau' = t - \tau$  tem-se:

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

Para  $t < 0$  define-se  $g(t) = 0$ , o limite superior da integral  $t$  pode ser tomado  $\infty$ , assim:

$$\mathcal{L}[(f * g)(t)] = \int_0^{\infty} g(\tau')e^{-s\tau'} d\tau' \int_0^{\infty} f(\tau)e^{-s\tau} d\tau = F(s)G(s), \quad (4.19)$$

i.e., A Transformada de Laplace do produto de convolução é o produto das transformadas.

#### 4.7.2 Propriedade da Função de Gel'fand-Shilov

Sejam  $\alpha$  e  $\beta$  definidos fora das singularidades da função Gama e  $*$  o produto de convolução de Laplace. Tem-se que:

$$\phi_{\alpha}(t) * \phi_{\beta}(t) = \phi_{\alpha+\beta}(t) \quad (4.20)$$

De Fato

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

Realizando a mudança de variáveis:  $u = \tau/t$ , segue que  $du = d\tau/t$ . Estabelecendo os novos limites de integração, tem-se:

$$\begin{aligned} &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} \int_0^1 t^{\alpha-1} (1-u)^{\alpha-1} (ut)^{\beta-1} t du \\ &= \frac{t^{\alpha+\beta-1}}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} \int_0^1 (1-u)^{\alpha-1} u^{\beta-1} du \end{aligned}$$

Utilizando a propriedade de Beta (4.10), finaliza-se

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

#### 4.7.3 Transformada de Laplace Inversa

Para resolução de problema de valor inicial envolvendo equações diferenciais, foi utilizado a Transformada de Laplace, obtendo assim uma equação algébrica e depois resolvida. Para recuperar a solução do problema de partida deve-

se definir o conceito de Transformada de Laplace Inversa pelo teorema que se segue [83].

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

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

Onde a integração deve ser feita ao longo de uma reta  $s = \gamma$  no plano complexo, com  $s = x + yi$ ,  $x, y \in \mathbb{R}$ . O número complexo  $\gamma$  deve ser escolhido de forma que todas as singularidades do integrando estejam à sua esquerda, *i.e.*,  $Re(s) > \gamma$ . Nos casos em que há pontos de ramificação, usou-se o contorno de Bromwich modificado enquanto que no caso onde nenhuma das singularidades é o ponto de ramificação, pode-se usar o contorno Bromwich [84].

#### 4.7.4 Transformada de Laplace de Mittag-Leffler

Como já mencionado em secções anteriores, que a função de Mittag-Leffler é imprescindível para o Cálculo Fracionário, deve-se adicionar a técnica da Transformada de Laplace nesta função.

Definição:

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

em que  $f(t) = t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(\lambda t^{\alpha})$

$$\mathcal{L}\{f(t)\} = \int_0^{\infty} e^{-st} t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(\lambda t^{\alpha}) dt$$

$$\mathcal{L}\{f(t)\} = \int_0^{\infty} e^{-st} t^{\beta-1} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{\lambda^k t^{\alpha k}}{\Gamma(\alpha k + \beta)}$$

$$\mathcal{L}\{f(t)\} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{\lambda^k t^{\alpha k}}{\Gamma(\alpha k + \beta)} \int_0^{\infty} e^{-st} t^{\beta-1} dt$$

$$\mathcal{L}\{t^n\} = \frac{n!}{s^{n+1}} = \frac{\Gamma(n+1)}{s^{n+1}}$$

$$\mathcal{L}\{f(t)\} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{\lambda^k}{\Gamma(\alpha k + \beta)} \cdot \frac{\Gamma(\alpha k + \beta)}{s^{\alpha k + \beta}}$$

$$\mathcal{L}\{f(t)\} = \frac{1}{s^\beta} \cdot \sum_{k=0}^{\infty} \left(\frac{\lambda}{s^\alpha}\right)^k$$

$$\frac{1}{1-x} = \sum_{n=0}^{\infty} x^n$$

$$\mathcal{L}\{f(t)\} = \frac{1}{s^\beta} \cdot \frac{1}{1 - \frac{\lambda}{s^\alpha}}$$

$$\mathcal{L}\{f(t)\} = \frac{s^{\alpha-\beta}}{s^\alpha - \lambda}$$

Concluindo, segue que:

$$\mathcal{L}[t^{\beta-1}E_{\alpha,\beta}(\lambda t^\alpha)] = \frac{s^{\alpha-\beta}}{s^\alpha - \lambda}. \quad (4.21)$$

Na secção anterior foi mencionado sobre a importância da função de Gel'fand-Shilov, assim como foi feito com de Mittag-Leffler, também será feito a sua transformada de Laplace.

Definição:

$$F(s) = L\{f(t)\} = \int_0^{\infty} e^{-st} f(t) dt$$

em que  $f(t) = \phi_v(t)$ .

de fato

$$\mathcal{L}\{\phi_v(t)\} = \int_0^{\infty} e^{-st} \frac{t^{v-1}}{\Gamma(v)} dt = \frac{1}{\Gamma(v)} \int_0^{\infty} e^{-st} t^{v-1} dt =$$

Introduzindo a mudança de variáveis  $st = u$  então  $dt = du/s$ , decorre que:

$$\begin{aligned} &= \frac{1}{\Gamma(v)} \int_0^{\infty} e^{-u} \left(\frac{u}{s}\right)^{v-1} \frac{du}{s} \\ &= \frac{1}{\Gamma(v)} \int_0^{\infty} e^{-u} \frac{u^{v-1}}{s^v} du \\ &= \frac{s^{-v}}{\Gamma(v)} \int_0^{\infty} e^{-u} u^{v-1} du \end{aligned}$$

$$= \frac{s^{-\nu}}{\Gamma(\nu)} \Gamma(\nu)$$

Conclui-se que:

$$\mathcal{L}\{\phi_\nu(t)\} = s^{-\nu}. \quad (4.22)$$

Fazendo um rápido e pequeno resumo das propriedades que serão de grande utilidade para o Cálculo Fracionário, se destacam [85]:

**Linearidade:**

$$\mathcal{L}[\alpha f(t) + \beta g(t)] = \alpha \mathcal{L}[f(t)] + \beta \mathcal{L}[g(t)] = \alpha F(s) + \beta G(s), \text{ com } \alpha, \beta \in \mathbb{C};$$

**Convolução:**

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

**Derivadas:**

$$\mathcal{L}\left[\frac{d^n}{dt^n} f(t)\right] = s^n F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} s^{n-k-1} f^{(k)}(0^+)$$

**Integral:**

$$\mathcal{L}\left[\int_0^t f(\tau) d\tau\right] = \frac{1}{s} F(s)$$

Assim, conclui-se essa seção da transformada de Laplace, com a certeza que será utilizada para calcular as integrais e derivadas fracionárias que serão apresentadas mais à frente.



## 5 INTEGRAL FRACIONÁRIA

Neste momento, será dado início ao tratamento do cálculo diferencial e integral fracionário propriamente dito. Assim, serão apresentadas a definição e as principais propriedades da integral de ordem fracionária.

Durante o desenvolvimento do Cálculo Fracionário, foram formuladas mais de uma definição de integral (também derivada) de ordem arbitrária às vezes, não equivalentes, dando resultados diferentes para uma mesma aplicação o que gerava uma certa controvérsia [77]. Existe hoje toda uma verdadeira profusão de definições diferentes e com propriedades distintas.

Antes de introduzir o conceito de ordem não inteira, mostra-se que uma integral de ordem  $n$ , com  $n \in \mathbb{N}$ , de uma função  $f(x)$  com  $x \in \mathbb{R}$ , pode ser vista como produto de convolução de Laplace (primórdio CF) entre  $f(x)$  e a função de Gel'fand-Shilov (4.16) de ordem  $n$ . Em seguida, utiliza-se a generalização do conceito de fatorial através da função gama (4.3) para que seja introduzido o conceito de integral de ordem não inteira [77].

Definição 6.1 – Função de Gel'fand-Shilov função primordial e fundamental a introdução Integral Fracionária.

Sejam  $n \in \mathbb{N}$  e  $v \in \mathbb{R}$ . Define-se assim a função de Gel'fand-Shilov como

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

Sendo tal função primordial para o estudo do Cálculo Fracionário.

### 5.1 Integral de ordem inteira

Define-se a integral de ordem inteira algumas vezes chamada de integral múltipla ou iterada [77], através do operador  $I$  agindo na função  $f(t)$ , definido como

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

Desta forma, iterando, obtém-se

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

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

Dessa forma, a integral de ordem  $n$  pode ser definida por.

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

Ao introduzir o conceito de integral de ordem  $n$  com  $n \in \mathbb{N}$  deverá ser feito através de um teorema que envolva a função Gel'fand-Shilov e a convolução de Laplace (4.18).

### 6.1.3 Teorema

Considere  $n \in \mathbb{N}$ , e  $t \in \mathbb{R}_+$  e  $f(t)$  uma função integrável, então [77]

$$I^n f(t) = \phi(t) * f(t) = \int_0^t \phi(t - \tau) f(\tau) d\tau = \int_0^t \frac{(t - \tau)^{n-1}}{(n-1)!} f(\tau) d\tau. \quad (5.1)$$

no qual o produto de convolução  $\phi_n(t)$  a função de Gel'fand-Shilov é denotada por  $*$ .

Por indução matemática se terá a prova

i) Para  $n = 1$

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

ii) Considere válido  $I^n f(t) = \phi_n * f(t)$

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

$$I^{n+1} f(t) = I[I^n f(t)] = I[\phi_n(t) * f(t)] = \int_0^t \phi_n * f(u) du$$

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

Então partindo do lema anterior se tem.

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

Assim calculando a integral entre colchetes se escreve

$$I^{n+1}f(t) = \int_0^t \frac{(t-\tau)^n}{n!} f(\tau) d\tau = \phi_{n+1}(t) * f(t) \quad (5.2)$$

Conclui-se a demonstração, de (i) e (ii) tem-se

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

## 5.2 Integral Fracionária de Riemann-Liouville

Em 1847 Riemann em quanto aluno de graduação, escreveu um artigo onde ele usou uma generalização da série de Taylor\* para obter uma fórmula para integral fracionária semelhante divulgada por Riemann, atualmente conhecida como integral fracionária de Riemann-Liouville [77].

Definição: A integral fracionária de Riemann-Liouville de ordem  $\nu$  é definida como

$$I^\nu f(t) = \phi_\nu(t) * f(t) = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_0^t f(\tau) (t-\tau)^{\nu-1} d\tau. \quad (5.3)$$

Sendo  $Re(\nu) > 0$  e  $t > 0$

Nota-se que a escolha do limite inferior da integral da Equação (5.3) é arbitrária. De fato, existem outras definições para o operador integral fracionário dentre as quais se destacam:

1) Riemann: com $x > c$	${}_c I_t^\nu f(t) = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_c^t (t-\tau)^{\nu-1} f(\tau) d\tau$
2) Liouville	${}_{-\infty} I_x^\nu f(t) = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_{-\infty}^t (t-\tau)^{\nu-1} f(\tau) d\tau$
3) Riemann – Liouville	${}_0 I_t^\nu f(t) = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_0^t (t-\tau)^{\nu-1} f(\tau) d\tau$

Por conveniência, nesse trabalho será utilizado apenas a definição  ${}_0 I_t^\nu f(t)$ , por isso se utilizar a notação simplificada  $I^\nu f(t)$ .

### Lei dos expoentes para Integrais Fracionárias

A conhecida lei dos expoentes no cálculo de ordem inteira diz respeito às leis da soma e comutação de expoentes dos operadores de derivada e integral. Define-se

a lei dos expoentes para integrais e derivadas com  $m, n = 0, 1, 2, \dots$ , respectivamente com  $I^m I^n = I^{m+n}$  e  $D^m D^n = D^{m+n}$ .

Nesta seção será verificado que a lei dos expoentes é válida para integrais fracionárias, porém esta propriedade não se aplica, em geral, quando se refere às derivadas de ordem fracionária com será verificado no próximo capítulo.

Teorema: Seja  $I$  o operador integral fracionário e  $\alpha, \beta \geq 0$  tem-se

$$I^\alpha I^\beta = I^{\alpha+\beta} \quad (5.4)$$

isto é, a propriedade de semigrupo e, conseqüentemente, a propriedade comutativa [86],  $I^\alpha I^\beta = I^\beta I^\alpha$ , são satisfeitas.

Demonstrações:

Considere a função de Gel'fand-Shilov definida em (4.16),  $\phi_\alpha(t)$ . Desse modo, como  $\alpha > 0$ ,  $\phi_\alpha(t) \in \mathbb{C}$ , isto é, esta função é localmente absolutamente integrável em  $\mathbb{R}^+$ .

Sabe-se que a integral fracionária pode ser definida através do produto de convolação de duas funções, ou seja,

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

com  $\alpha > 0$ .

A partir disto, demonstra-se a seguinte relação:

$$\phi_\alpha(t) * \phi_\beta(t) = \phi_{\alpha+\beta}(t) \quad (5.5)$$

De Fato

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

Realizando a mudança de variáveis:  $u = \tau/t$ , segue que  $du = d\tau/t$ . Estabelecendo os novos limites de integração, tem-se:

$$\begin{aligned} &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} \int_0^1 t^{\alpha-1} (1-u)^{\alpha-1} (ut)^{\beta-1} t du \\ &= \frac{t^{\alpha+\beta-1}}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} \int_0^1 (1-u)^{\alpha-1} u^{\beta-1} du \end{aligned}$$

Utilizando a propriedade de Beta (4.10), finaliza-se

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

Com isto, se tem os seguintes resultados:

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

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

A partir disso, demonstra-se a lei dos expoentes para Integrais Fracionárias da seguinte forma:

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

Assim,

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

Alguns exemplos

Exemplo 01: Cálculo de integral de ordem não inteira,  $\alpha$ , da função  $f(t) = t^0$ .

Se tem,

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

Ou seja

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

Exemplo 02. Pela definição de integral fracionária de Riemann-Liouville na equação (18) e, sendo  $f(t) = t^\mu$ , temos que

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

com a mudança da variável  $u = \tau/t, t du = d\tau$ , segue que

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

Pela definição da função Beta na equação (4.7) relação existente entre as funções Beta e Gamma (4.10), se tem

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

Portanto,

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

4.2.1 – Transformada de Laplace da Integral Fracionária de Riemann-Liouville, da função

Para a resolução das integrais fracionárias, a transformada de Laplace torna-se imprescindível, tornando sua solução mais simples de ser observadas.

Pela equação (5.3) segue que a Transformada de Laplace da integral fracionária Riemann- Liouville de ordem  $\nu$  de uma função  $f$  é

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

Pela definição da Transformada de Laplace, da função Gel'fand-Shilov de ordem  $\nu$  não inteira, equação (4.16), e realizando a mudança de variável  $st = a$ , tem-se

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

Portanto, a Transformada de Laplace da Integral Fracionária de Riemann-Liouville de ordem  $\nu$  de uma função  $f$  é

$$\mathcal{L}[I^\nu f(t)] = \frac{\mathcal{L}[f(t)]}{s^\nu} \quad (5.7)$$

Consequentemente, a Transformada de Laplace inversa é dada por

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

Assim conclui-se a Transformada e inversa da Transformada de Laplace, repetindo, assunto imprescindível para resolução da Integral fracionária.

### 5.3 Derivada Fracionária

De acordo com Figueredo Camargo [77], Tenreiro Machado [87] ao se perguntar o que seria um mundo Fracionário, fez vários levantamentos e estudos, abordando uma série de fenômenos que seria, mais bem explicados, caso as ferramentas do cálculo fracionário fossem utilizadas. Dentre os temas abordados, destacam-se as características fracionárias no código do DNA, evolução do mercado financeiro, dinâmica dos terremotos, aumento da temperatura da atmosfera da terra e composições musicais. A metodologia foi obter, para cada tema abordado, um sinal representativo de como se manifesta o respectivo sistema dinâmico.

Um sistema dinâmico descreve um possível padrão evoluindo no tempo e, conseqüentemente, o conceito de derivada se faz presente [88]. Uma vez que se trata de sistemas fracionários, faz-se necessário a introdução do conceito de derivada fracionária [77].

Como já foi apresentado na seção antecedente a integração fracionária de Riemann-Liouville e sua transformada de Laplace. Nas seções seguintes, há de se mostrar o operador diferencial  $D^n$ , sendo  $D = d/dx$  e  $n$  um número natural. Caso haja troca de  $n$  por  $v$  com  $Re(v) > 0$ , este operador passa a ser um operador diferencial fracionário  $D^v$ . Por não possuir uma interpretação física e geométrica, existem várias definições. Mas em particular nesse trabalho serão mostradas duas definições para este operador, Riemann-Liouville e Caputo [77].

### 5.4 Derivada Fracionária de Riemann-Liouville

A derivada de ordem arbitrária, conforme proposta por Riemann-Liouville, é formalizada com base no fato de a derivação ser operação inversa da integração e na lei dos Expoentes [89].

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

$${}_0D_t^\beta f(t) = D^n[I^{n-\beta}f(t)] = D^n[\phi_{n-\beta}(t) * f(t)], \quad (5.8)$$

Sendo  $D^n$  a derivada de ordem inteira  $n$  e  $I^{n-\beta}$  a integral fracionária de Riemann-Liouville de ordem  $n - \beta$  definida (5.3).

Em palavras propriamente dita, a derivada de ordem arbitrária, segundo Riemann-Liouville, equivale à derivada de ordem inteira de uma integral de ordem arbitrária.

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

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

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

$${}_0D_t^\beta f(t) = \frac{1}{\Gamma(n - \beta)} \frac{d^n}{dt^n} \int_0^t \frac{f(\tau)}{(t - \tau)^{\beta+1-n}} d\tau \quad (5.9)$$

se  $0 < Re(v) \leq 1$

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

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

No entanto  ${}_0D_t^n$  não é operador inverso à direita de  $I^n$ . De fato [90]

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

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

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

Exemplo 03. Cálculo da derivada fracionária de ordem  $\beta$  segundo Riemann-Liouville da função  $f(t) = t^\mu$ , com  $\mu > -1$ .

Pela definição da derivada fracionária na equação (5.8), sendo  $v = n - \beta$  tem-se

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



Como foi visto no exemplo de Integral fracionário, equação (5.6).

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

Assim segue que

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

Realizando a substituição  $v = n - \beta$  na equação acima obtem que a derivada fracionária segundo Riemann-Liouville da função  $t^\mu$  é:

$${}_0D_t^\beta t^\mu = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu + v - n + 1)} t^{\mu+v-n} \quad (5.10)$$

Exemplo 04- Cálculo da derivada fracionária de ordem  $\beta$  segundo Riemann-Liouville da função constante  $f(t) = c$ .

Pela definição da derivada fracionária (5.1) e com  $v = n - \beta$  tem-se

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

tem que  $I^v c = \frac{t^v c}{\Gamma(v+1)}$

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

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

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

### 5.1.1 Transformada de Laplace da Derivada Fracionária de Riemann-Liouville

De acordo com Boyce [73] diz que a transformada de Laplace da derivada de ordem  $n \in \mathbb{N}$ .

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

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

$$\begin{aligned}\mathcal{L}[D^n f(t)] &= \mathcal{L}[D^n [I^v f(t)]] = \mathcal{L}[D^n [g(t)]], \text{ com } g(t) = I^v f(t) \\ \mathcal{L}[D^\beta f(t)] &= s^n \mathcal{L}[g(t)] - s^{n-1} g(0) - s^{n-2} g'(0) - \dots - s g^{(n-2)}(0) - g^{(n-1)}(0).\end{aligned}$$

Pela equação (5.7) a Transformada de Laplace da integral fracionária de Riemann-Liouville é dada por:

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

Assim

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

sabendo que  $v = n - \beta$ ,

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

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

$$\mathcal{L}[D^\beta f(t)] = s^\beta F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} D^k I^{(n-\beta)} f(0) s^{n-k}. \quad (5.11)$$

Pode-se escrever a equação (5.4) também na forma

$$\mathcal{L}[D^\beta f(t)] = s^\beta F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} s^{n-1-k} g^{(k)}(0), \quad (5.12)$$

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

Consequentemente

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

Finalizando essa transformada ora tratada ficará mais fácil e evidente quando se tratar da transformada de Laplace da derivada de Caputo.

## 5.5 Derivada Fracionária de Caputo

De acordo com Camargo de Oliveira para evitar os inconvenientes da derivada não nula de uma constante e de condições fisicamente não interpretáveis, Michele Caputo, professor da Univesità di Roma “La Sápienza”, em seu livro [91], propôs uma nova definição para a derivada de ordem arbitrária, mais restritiva, baseada na definição de Riemann-Liouville, com uma grande semelhança a esta, porém, com uma inversão na ordem das operações de integração e derivação, se na Riemann-Liouville é uma derivada de ordem inteira de uma integral de ordem arbitrária, a de Caputo é uma integral de ordem arbitrária de uma derivada de ordem inteira [3, 77, 92, 93, 94, 95].

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

$${}_t D^\beta f(t) = I^{n-\beta}[D^n f(t)] = \phi_{n-\beta}(t) * [D^n f(t)] \quad (5.13)$$

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

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

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

$${}_t D^\beta f(t) = \frac{1}{\Gamma(n-\beta)} \int_0^t \frac{f^n(\tau)}{(t-\tau)^{\beta-n+1}} d\tau \quad (5.14)$$

se  $0 < Re(v) \leq 1$

Assim como foi feito na derivada fracionária, conforme com Riemann-Liouville, nesta seção serão utilizados os mesmos exemplos, no entanto, aplicando a derivada fracionária de acordo com Caputo.

Exemplo 05. Cálculo da derivada fracionária de ordem  $\beta$  segundo Caputo da função  $f(t) = t^\mu$ , com  $\mu > -1$

Pela definição da derivada fracionária segundo Caputo na equação (5.13), tem-se.

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

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

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

Calculando a derivada de ordem  $n$  na função  $t^\mu$ , obtém-se

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

assim segue

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

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

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

pela equação (5.6)

$$I^\beta t^\mu = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu + n + 1)} t^{\mu+n}$$

retomando a equação acima,

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

Realizando a substituição  $\nu = n - \beta$  na equação acima, tem-se que a derivada fracionária de acordo com Caputo da função  $f(t) = t^\mu$  é

$$*D^\beta t^\mu = \frac{\Gamma(\mu + 1)}{\Gamma(\mu - n + 1)} t^{\mu-n} \quad (5.15)$$

Exemplo 06 - Cálculo da derivada fracionária de ordem  $\beta$  de acordo com Caputo da função constante  $f(t) = c$ , função constante.

Pela definição da derivada fracionária segundo Caputo na equação (5.13) se tem

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

Pode-se observar que a derivada fracionária de Caputo aplicada em uma função constante é sempre zero, o que não ocorre com a derivada fracionária de acordo com Riemann-Liouville, como visto no exemplo 4.

Exemplo 07 - A função de Mittag-Leffler pode ser considerada uma generalização “fracionária” da função exponencial.

Pela definição da função de Mittag-Leffler, tem-se

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

Aplicando a derivada fracionária de Caputo na função de Mittag-Leffler e utilizando o resultado do exemplo anterior (equação (5.15)), se obtém

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

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

## 5.6 Transformada de Laplace da Derivada Fracionária de Caputo.

Como já foi mencionado em capítulos anteriores a Transformada de Laplace é uma ferramenta imprescindível para a resolução do cálculo fracionária, e na derivada fracionária de Caputo não seria diferente.

Aplicando a transformada de Laplace da derivada fracionária de acordo com Caputo.

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

Pela equação (5.7), a transformada de Laplace da Integral fracionária de Riemann-Liouville é dada por

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

Assim

$$\mathcal{L}[*_D^\beta f(t)] = \frac{\mathcal{L}[g(t)]}{s^{n-\beta}} \quad (5.16)$$

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

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

segue que

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

assim voltando à equação (5.15) e fazendo as devidas substituições, segue que

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

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

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

$$\mathcal{L}[*_D^\beta f(t)] = s^\beta F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} s^{\beta-1-k} f^{(k)}(0) \quad (5.17)$$

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

consequente, a transformada de Laplace inversa é dada por

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

O que se pode notar é que a Transformada de Laplace da derivada fracionária de Riemann-Liouville necessita das condições iniciais dadas em termos da integral  $I^{n-\beta}$  e de suas derivadas de ordem  $k = 1, 2, \dots, n - 1$ . Já a derivada fracionária de acordo com Caputo parece ser mais conveniente quando utiliza a transformada integral, uma vez que necessita o conhecimento de condições iniciais dadas na função e em suas derivadas de ordem inteira que são fisicamente interpretáveis [3].

Em particular, para  $0 < \beta \leq 1$ , isto é  $n = 1$ , tem-se,

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

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

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

E assim por diante.

Também é possível obter utilizando o produto de convolução

$$\begin{aligned} \mathcal{L}[_*D^\beta f(t)] &= \mathcal{L}[I^{n-\beta}[D^n f(t)]] = \mathcal{L}[\phi_{n-\beta}(t) * D^n f(t)] \\ &= s^{n-\beta} \mathcal{L}[D^n f(t)] \end{aligned} \quad (5.18)$$

## 5.7 Modelos Fracionário

Na literatura, é possível encontrar diversos artigos relatando que a modelagem advinda de equações diferenciais de ordem fracionária, em muitos casos, fornece uma descrição mais acurada do fenômeno analisado do que a modelagem clássica de ordem inteira.

Com a intenção de comparar as clássicas equações diferenciais de ordem inteira, com as equações diferenciais de ordem fracionária, exemplificar-se-á com as famosas equações de Malthus (3.1), Verlush (3.3) e Gompertz (3.9) através do modelo fracionário, utilizando como base a Derivada de Caputo [ ].

## 5.8 Modelo de Malthus Fracionário

Assim como já foi falado, o modelo mais primitivo de modulação tumoral é o modelo malthusiano, aqui será demonstrado o seu modelo fracionário.

Consideramos o modelo fracionário de Malthus, com derivada de Caputo de ordem  $\alpha$ , sendo  $0 < \alpha \leq 1$  [77].

$$\frac{d^\alpha P(t)}{dt^\alpha} = kP(t) \quad (5.19)$$

Com  $0 < \alpha \leq 1$ . Aplicando a transformada de Laplace tem-se

$$s^\alpha F(s) - s^{\alpha-1} P_{(0)} = kF(s)$$

$$s^\alpha F(s) - kF(s) = s^{\alpha-1} P_{(0)}$$

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

Com o intuito de recuperar a solução da equação na variável  $t$  aplica-se a transformada de Laplace inversa e recordando o resultado

$$\mathcal{L}^{-1} \left[ \frac{s^{\alpha-1}}{s^{\alpha} \pm k} \right] = E_{\alpha}(\pm kt^{\alpha})$$

Pode-se escrever

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

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

$$P(t) = P_{(0)} E_{\alpha}(kt^{\alpha})$$

onde  $E_{(z)}$  é a função de Mittag-Leffler.

Também é possível notar que tomando o  $\lim_{\alpha \rightarrow 1} P(t) = P_{(0)} E_1(kt^1) = P_{(0)} e^{kt}$ , recupera-se, assim, a equação de Malthus de ordem inteira, já mencionada anteriormente.

## 5.9 Modelo Logístico Fracionário

Utilizando os resultados apresentados no capítulo (3) para por a generalização da equação logística (3.7) via cálculo fracionário, ou seja:

$$\frac{d^{\alpha} v(t)}{dt^{\alpha}} = D^{\alpha} v(t) = k[1 - v(t)], \quad (5.20)$$

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

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

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

Utilizando a equação (5.20), com  $m = 1$  (já que  $0 < \alpha \leq 1$ ), desenvolvendo primeiramente o lado esquerdo da igualdade, logo,

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



tomando  $n = 1$ , tem-se:

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

De acordo com resultado obtido da equação (4.22) e  $F(s) = \mathcal{L}[v(t)]$ , segue:

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

Agora o segundo lado da igualdade,

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

Por fim de (i) e (ii), tem-se:

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

Dessa maneira, pode escrever

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

A parti disso, pelo resultado da equação (4.21),

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

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

Agora, pela equação (4.15) com  $x^{\alpha} = -kt^{\alpha}$ , isto é  $E_{\alpha,\alpha+1}(-kt^{\alpha}) = \frac{1-E_{\alpha}(-kt^{\alpha})}{kt^{\alpha}}$ , se tem:

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

Uma vez que se toma  $v(t)1/N(t)$ , obtém-se na variável de partida:

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

Nota-se que,  $\lim_{\alpha \rightarrow 1} N(t) = \frac{1}{1 + \left[\frac{1}{N(0)} - 1\right] e^{-kt}}$ , ou seja, a solução de ordem

inteira é um caso particular da solução da respectiva equação fracionária.

### 5.10 Modelo Gompertz Fracionário

Como já foi mencionado no capítulo anterior, o Matemático Benjamin Gompertz, desenvolveu em 1825 uma equação diferencial ordinária não linear, com a intenção de descrever a taxa de mortalidade dos seres humanos. É possível encontrar diversas aplicações em sua equação, um exemplo que se torna de grande interesse desse trabalho é utilizar as curvas de Gompertz para estudar o progresso do tamanho de tumores sólidos, com o intuito de compreender a evolução da doença.

Considera-se que ela, da forma descrita, referendada por [73], mas considerando algumas modificações relacionadas à notação dos parâmetros seu modelo é da forma:

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

Se considerar que já conhece a população de células tumorais no instante inicial, ou seja, temos a condição inicial  $N(0) = n_0$  e que  $\ln\left(\frac{N}{K}\right) = v$  é possível resolver o P.V.I (Problema de Valor Inicial).

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN}{dt} = rN \ln\left(\frac{K}{N}\right) \end{array} \right. \quad (5.21)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} N(0) = n_0. \end{array} \right. \quad (5.22)$$

Fazendo a mudança de variável  $S(t) = \ln(k) - \ln(N)$ , temos  $\frac{dS}{dt} = -\frac{1}{N} \frac{dN}{dt}$ , portanto,  $\frac{dN}{dt} = -N \frac{dS}{dt}$ . Assim, a equação (5.21) e (5.22) fica da forma:

$$\frac{dS}{dt} = -rS(t), \quad (5.23)$$

$$S(0) = \ln\left(\frac{K}{n_0}\right). \quad (5.24)$$

Transformando as equações (5.23) e (5.24) em uma equação fracionária, em que, a derivada foi substituída pela derivada fracionária de Caputo para  $\alpha \in (0,1]$ , obtém-se a equação

$$D_t^\alpha S = -rS(t) \quad (5.25)$$

$$S(0) = \ln\left(\frac{K}{n_0}\right). \quad (5.26)$$

Aplicando a transformada de Laplace na equação (9.6) e (9.7), tem

$$s^\alpha \mathcal{L}(S) - s^{\alpha-1} S(0) = -r \mathcal{L}(S),$$

de onde

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

Usando a definição de transformada de Laplace  $\mathcal{L}[t^{\beta-1} E_\alpha(-at^\alpha)] = \frac{s^{\alpha-\beta}}{s^\alpha + a}$ , obtém-se como solução  $S(t) = S(0) E_\alpha(-rt^\alpha)$ . Mudando a variável segue que

$$\ln(K) - \ln(N) = \ln\left(\frac{K}{n_0}\right) E_\alpha(-rt^\alpha).$$

Logo, apresenta-se o modelo de Gompertz fracionário

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

É possível notar que quando se faz  $\alpha = 1$ , o modelo clássico de Gompertz é recuperado.

Com as demonstrações das equações fracionárias de Malthus, Verlush e Gompertz, utilizando o operador fracionário de Caputo, finaliza-se esse capítulo. Antes disso, é imprescindível destacar que as versões fracionárias dos modelos logístico e de Gompertz até então apresentadas são aproximações, tendo em vista que antes de solucioná-los, uma linearização foi implementada. As versões completas dos modelos fracionários serão tratadas nesta dissertação com o uso de métodos numéricos e ferramentas computacionais. A elaboração de um método numérico para se solucionar equações diferenciais fracionárias, será feita na próxima seção.

### 5.11 Código Fracionário – Solução Numérica da Equação Logística

Uma grande diferença que se deve levar em consideração é que as derivadas de ordem inteira, são funcionais locais, enquanto a de ordem fracionárias que são definidas a partir de uma convolução entre um núcleo e uma função, são funcionais que possuem uma memória total de estados passados, por esse motivo acredita-se que modelos matemáticos de ordem fracionárias possa apresentar uma acurácia melhor com relação aos dados reais.

Aqui será apresentado o método requerido para resolver numericamente a equação logística fracionária, em que se chama: Método de Adams-Bashfort modificado. Os conceitos que são que serão discutidos se basearão no método por Diethelm et al [96] que é um esquema preditor corretor.

Inicialmente será considerado o problema de valor inicial da pela equação diferencial fracionária:

$$D_t^\alpha y(t) = f(t, y(t)),$$

Onde  $\alpha \in (0,1)$  e  $t \in [0, T]$ , com condições iniciais  $y(0) = y_0$ .

Agora define-se o operador integral que será utilizado

$$J_t^\alpha g(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t - \omega)^{\alpha-1} g(\omega) d\omega, \quad (5.27)$$

que ficou conhecida como integral fracionária de Riemann-Liouville [94,95][96][97].

O próximo passo é compreender como o operador fracionário de Riemann  $J_t^\alpha$  atua sobre o operador derivativo fracionário de Caputo  $D_t^\alpha$ . Usando uma função  $z(t)$  que apresenta um bom funcionamento aplica-se o operador  $J_t^\alpha$  em  $D_t^\alpha$  e obtem-se:

$$\begin{aligned} J_t^\alpha D_t^\alpha z(t) &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t - \omega)^{\alpha-1} D_\omega^\alpha z(\omega) d\omega, \\ &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t - \omega)^{\alpha-1} \left[ \frac{1}{\Gamma(1 - \alpha)} \int_0^\omega (\omega - \mu)^{-\alpha} z'(\mu) d\mu \right] d\omega \\ &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \frac{1}{\Gamma(1 - \alpha)} \int_0^t (t - \omega)^{\alpha-1} \left[ \int_0^\omega (\omega - \mu)^{-\alpha} z'(\mu) d\mu \right] d\omega \end{aligned} \quad (5.28)$$

Mudando a ordem de integração pode escrever a Eq. (5.28) como

$$J_t^\alpha D_t^\alpha z(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \frac{1}{\Gamma(1 - \alpha)} \int_0^t z'(\mu) \left[ \int_0^\omega (t - \omega)^{\alpha-1} (\omega - \mu)^{-\alpha} d\omega \right] d\mu \quad (5.29)$$

Chamando  $s = \omega - \mu$ , a equação se torna,

$$\begin{aligned} J_t^\alpha D_t^\alpha z(t) &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \frac{1}{\Gamma(1 - \alpha)} \int_0^t z'(\mu) \left[ \int_0^{t-\mu} s^{-\alpha} (t - \mu - s)^{\alpha-1} ds \right] d\mu \\ &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \frac{1}{\Gamma(1 - \alpha)} \int_0^t z'(\mu) \left[ \int_0^{t-\mu} s^{-\alpha} (t - \mu)^{\alpha-1} \left( 1 - \frac{s}{t - \mu} \right)^{\alpha-1} ds \right] d\mu. \end{aligned} \quad (5.30)$$

Chamando  $r$  de  $s/(t - \mu)$ , tem-se que a integral apresentada em (5.30) pode ser reescrita como:

$$J_t^\alpha D_t^\alpha z(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \frac{1}{\Gamma(1 - \alpha)} \int_0^t z'(\mu) \left[ \int_0^1 r^{(1-\alpha)-1} (1-r)^{\alpha-1} dr \right] d\mu. \quad (5.31)$$

Sendo que a integral interna de acordo com [77] é

$$\int_0^1 r^{(1-\alpha)-1} (1-r)^{\alpha-1} dr = \Gamma(\alpha)\Gamma(1 - \alpha) \quad (5.32)$$

Conseqüentemente, o operador  $J_t^\alpha$  age na derivada fracionária de Caputo  $D_t^\alpha$  resultando em

$$J_t^\alpha D_t^\alpha z(t) = \int_0^t z'(\mu) d\mu = z(t) - z(0) \quad (5.33)$$

Finalizando, aplica-se o operador  $J_t^\alpha$  na Eq (5.33) encontrando

$$y(t) = y(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t - \omega)^{\alpha-1} g(\omega) d\omega, \quad (5.34)$$

Onde  $g(\omega) = f(\omega, y(\omega))$ . Sendo a última equação de suma importância para o desenvolvimento que será apresentado a seguir.

Considerando  $0 = t_0 < t_1 < t_2 < \dots < t_n < t_{n+1} = T$  tem-se uma discretização de  $[0, T]$  com  $t_k - t_{k-1} = h$  para todo  $k \in 1, 2, 3, \dots, n + 1$ . Assim no ponto  $t = t_{k+1}$  tem-se

$$\begin{aligned} y_{k+1} &= y_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{t_{k+1}} (t_{k+1} - \omega)^{\alpha-1} g(\omega) d\omega \\ &= y_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{t_{k+1}} (t_{k+1} - \omega)^{\alpha-1} g(\omega) d\omega \end{aligned} \quad (5.35)$$

onde  $y(t_k) = y_k$  para todo  $k \in 1, 2, 3, \dots, n + 1$ . Agora aplica-se a regra trapezoidal em (5.35) considerando  $(t_{k+1} - \omega)^{\alpha-1}$  como uma função de peso. Então, se  $g_{j+1}(\omega)$  é uma interpolação linear da função  $g(\omega)$  no intervalo  $[t_j, t_{j+1}]$  tem-se

$$g_{j+1}(\omega) = \frac{\omega - t_j}{h} g(t_{j+1}) - \frac{\omega - t_{j+1}}{h} g(t_j) \quad (5.36)$$

Deste modo, as integrais do lado direito da Eq. (5.36) podem ser resolvidas da seguinte forma

$$\sum_{j=0}^k \int_{t_j}^{t_{j+1}} (t_{k+1} - \omega)^{\alpha-1} g(\omega) d\omega \approx \sum_{j=0}^k \int_{t_j}^{t_{j+1}} (t_{k+1} - \omega)^{\alpha-1} g_{j+1}(\omega) d\omega$$

$$\sum_{j=0}^{k+1} \varphi_{j,k+1} g(t_j), \quad (5.37)$$

Sendo que os coeficientes  $\varphi_{j,k+1}$  podem ser calculados por

$$\varphi_{j,k+1} = -\frac{1}{h} \int_{t_0}^{t_1} (t_{k+1} - \omega)^{\alpha-1} (\omega - t_1) d\omega \quad (5.38)$$

$$\varphi_{j,k+1} = -\frac{1}{h} \int_{t_{j-1}}^{t_j} (t_{k+1} - \omega)^{\alpha-1} (\omega - t_{j-1}) d\omega$$

$$\frac{1}{h} \int_{t_j}^{t_j} (t_{k+1} - \omega)^{\alpha-1} (\omega - t_{j-1}) d\omega, j \in 1, \dots, k \quad (5.39)$$

$$\varphi_{j,k+1} = \frac{1}{h} \int_{t_k}^{k+1} (t_{k+1} - \omega)^{\alpha-1} (\omega - t_k) d\omega. \quad (5.40)$$

Nota-se que as integrais das Eqs. (5.38) e (5.39) podem ser facilmente calculadas e os resultados podem ser obtidos por meio da mudança da variável  $\zeta = t_{k+1} - \omega$  unido com o uso da integral definida  $\int \zeta^\beta d\zeta = \zeta^{\beta+1}/(\beta + 1) + constante$ , quando  $\beta \neq -1$ . Depois de todos os cálculos, obtém-se os coeficientes  $\varphi_{j,k+1}$

$$\varphi_{j,k+1} = \frac{h^\alpha}{\alpha(\alpha + 1)} [k^{\alpha+1} - (k - \alpha)(k + 1)^\alpha], \quad (5.41)$$

$$\varphi_{j,k+1} = \frac{h^\alpha}{\alpha(\alpha + 1)} [(k - j + 2)^{\alpha+1} + (k - j)^{\alpha+1} - 2(k - j + 2)^{\alpha+1} + (k - j)^{\alpha+1}], j \in 1, \dots, k, \quad (5.42)$$

$$\varphi_{k+1,k+1} = \frac{h^\alpha}{\alpha(\alpha + 1)}. \quad (5.43)$$

Finalizando, é possível escrever a solução aproximada em um dado instante  $t = t_{k+1}$  que é dado por

$$y_{k+1} = y_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \sum_{j=0}^k \varphi_{j,k+1} f(t_j, y_j) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \varphi_{k+1,k+1} f(t_{k+1}, y_{k+1}^p). \quad (5.44)$$

É possível notar que a fórmula obtida e apresentada na Eq. (5.44), que aproxima a solução da equação diferencial, o valor  $y_{k+1}$  que representa a função  $y(t)$  avaliada no instante  $t_{k+1}$ , naturalmente aparece no lado direito da expressão como um argumento de  $f$ . O que se torna um problema, pois esse valor não é conhecido, na verdade  $y_{k+1}$  é o que se quer calcular. Como atua como um argumento da função  $f$ , é necessário estimar, pelo menos, e esta estimativa se chamará  $y_{k+1}^p$ . Para que isso seja possível será aplicado um procedimento parecido ao descrito acima, só que modificando a quadratura realizadas nas integrais da Eq. (5.44), em vez de aproximá-las pela regra trapezoidal, será considerado a função dentro de cada subintervalo  $[t_j, t_{j+1}]$ , sendo que a constante é igual a  $g(t_j)$ . Se tornando,

$$\begin{aligned} \sum_{j=0}^k \int_{t_j}^{t_{j+1}} (t_{k+1} - \omega)^{\alpha-1} g(\omega) d\omega &\approx \sum_{j=0}^k \int_{t_j}^{t_{j+1}} (t_{k+1} - \omega)^{\alpha-1} q_{j+1}(\omega) d\omega \\ &= \sum_{j=0}^k \varrho_{j,k+1} q(t_j), \end{aligned} \quad (5.45)$$

sendo  $q_{j+1}(\omega) = g(t_j)$ , para todo  $\omega \in [t_j, t_{j+1}]$ . Nesse caso o coeficiente  $\varrho_{j,k+1}$  é

$$\varrho_{j,k+1} = \int_{t_j}^{t_{j+1}} (t_{k+1} - \omega)^{\alpha-1} d\omega = \frac{h^\alpha}{\alpha} [(k-j+1)^\alpha - (k-j)^\alpha]. \quad (5.46)$$

Finalmente, da Eq. (5.39),  $y_{k+1}^p$  pode ser escrito como

$$y_{k+1}^p = y_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \sum_{j=0}^k \varrho_{j,k+1} f(t_j, y_j). \quad (5.47)$$

Assim, a solução numérica obtida pelo método de Adam-Basforth é construída em duas etapas. Em primeiro, calcula-se o preditor  $y_{k+1}^p$  usando a Eq. (5.47), aí a

solução numérica é ajustada por meio do corretor dado Eq. (5.44). A partir disso tem-se a solução aproximada  $y_{k+1}$ , que corresponde a  $y(t_{k+1})$ . Nessa seção o método numérico será aplicado para analisar os dados do câncer de mama.



## 6 METODOLOGIA

Nesta seção, será apresentado de forma sucinta o passo a passo utilizado na execução da pesquisa. Nosso intuito é solucionar a equação diferencial fracionária dada por:

$$D_t^\alpha V = \lambda^\alpha f(V, t), \quad (6.1)$$

a qual a depender da forma  $f(V, t)$  pode representar os modelos de Malthus, Gompertz e Logístico fracionários. Nessa equação,  $V$  representa o volume do tumor, e a derivada fracionária de ordem  $\alpha$  é calculada em relação ao tempo  $t$ . Tomaremos o parâmetro  $\lambda = 0,00246 \text{ dia}^{-1}$ , o qual é dado na referência [98], em que compreendem um conjunto de 14 pontos relativos ao volume de um tumor (dado em milímetros cúbicos) relatados aproximadamente uma vez por semana durante mais de 114 dias. Os sujeitos eram camundongos nus de 6 a 8 semanas de idade nos quais células de câncer de mama humano GI-101A foram introduzidas e estabelecidas como enxertos (ou seja, transplantes de tecido de um doador de uma espécie diferente do receptor), onde foram estudados alguns modelos matemáticos na descrição de crescimento de tumores usando para este fim o cálculo de ordem inteira. Perceba que na Equação (6.1), o parâmetro  $\lambda$  está elevado a  $\alpha$  de forma a assegurar a dimensão correta do membro direito da Equação (6.1). Para solucionar a Equação (6.1), utilizaremos a versão fracionária do código de Adams-Bashforth, o qual está disponível num trabalho recente desenvolvido por nosso grupo de pesquisa [99]. O código foi executado no *software* GNU Octave versão 8.2.0 Released. Os resultados das simulações foram comparados com dados reais da dinâmica tumoral, obtidos na referência [98] ora citada.

Afim de mensurar a adesão do modelo matemático fracionário, de cada modelo que será estudado aos dados reais, calculamos o Erro Quadrático Médio Normalizado (nRMSE) entre a previsão do modelo e os dados reais para cada ordem da derivada fracionária escolhida.

Nesse bojo, tal parâmetro é definido como

$$nRMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{f_i - o_i}{o_i} \right)^2} \quad (6.2)$$

em que  $N$  representa a quantidade de amostras,  $f_i$  o valor previsto pelo modelo, e  $o_i$  o valor observado, ou seja, o dado real.

Em relação à ordem da derivada fracionária, optamos por utilizar os seguintes valores de  $\alpha$ : 0,95, 0,975, 0,99 e 1,00, tendo em vista que para ordens mais baixas da derivada fracionária, as previsões se afastavam bastante dos dados experimentais.

Na próxima seção serão apresentados os resultados obtidos.

## 7 RESULTADOS

### 7.1 Modelos de Malthus Fracionário Aplicados à Dinâmica Tumoral: Resultados e Discussão

Iniciaremos essa seção com a Figura (7.1), a qual traz os gráficos que representam a simulação da solução da Equação (6.1) para as seguintes ordens da derivada fracionária 0,95, 0,975, 0,99 e 1,00. Em todas as simulações apresentadas nesta seção, utilizamos o volume inicial  $V_0 = 200mm^3$ , conforme dado na referência [98]. Esse valor corresponde a cerca de  $10^9$  células cancerígenas. Além disso, abrangeremos um intervalo de tempo de zero até 140 dias.

Observando a Figura (7.1) nota-se que todas as soluções, para qualquer ordem de derivada fracionária adotada, parecem crescer indefinidamente. Contudo, na mesma figura nota-se que à medida que diminuimos a ordem da derivada, o volume do tumor cresce mais devagar. Na sequência, apresentamos a Figura (7.2), que traz as informações contidas na Figura (7.1) acrescida dos dados de tumores reais.

Observando a Figura (7.3), percebemos que o modelo de Malthus fracionário mostra-se eficiente para descrever o crescimento do tumor entre o início da observação e um tempo aproximado de 70 dias. A partir de 80 dias, os modelos se afastam dos dados reais; contudo, a solução com ordem de derivada fracionária mais baixa, 0,95, ainda guarda proximidade com os dados reais. Esse resultado evidencia que o cálculo fracionário demonstra ser uma boa ferramenta da descrição do crescimento tumoral, pois enquanto a solução de ordem inteira (a curva azul) se afasta dos dados experimentais, com o modelo fracionária se consegue adesão por mais tempo.

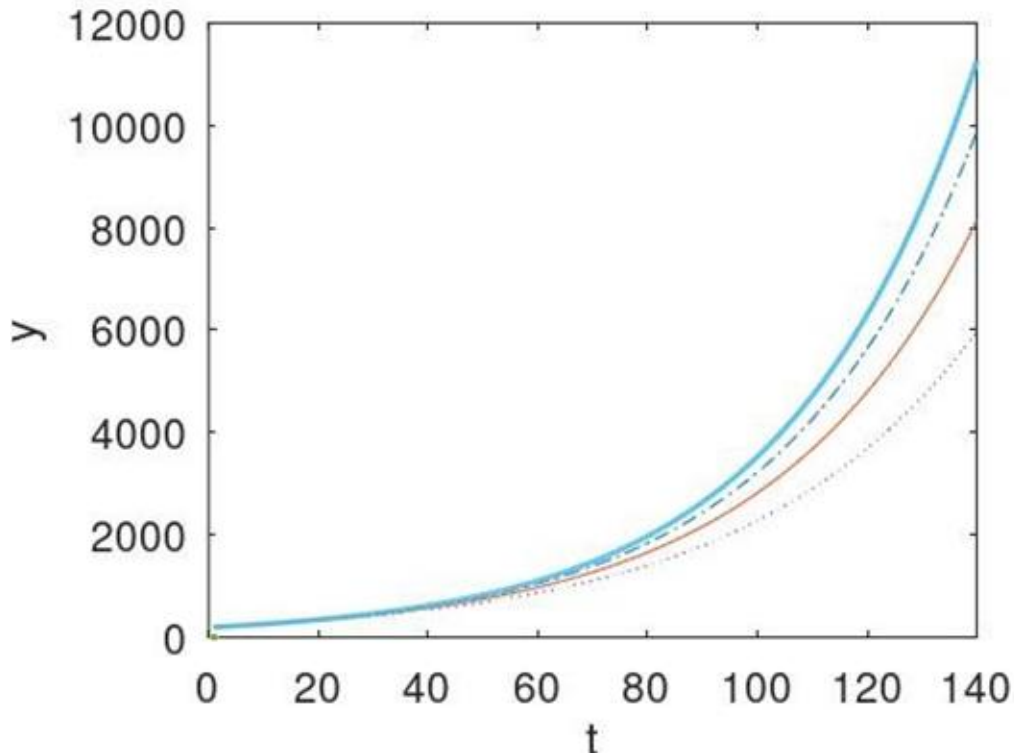


Figura 7.1 Gráfico do volume  $V$  do tumor (em  $\text{mm}^3$ ), representado no eixo vertical, em função do tempo  $t$  (em dia). O gráfico com linha contínua azul é referente a derivada de ordem 1; o gráfico com traço-ponto é referente à ordem 0,99; o gráfico com a linha contínua fina vermelha é referente à ordem 0,975; enquanto o gráfico com ponto é referente à ordem 0,95.

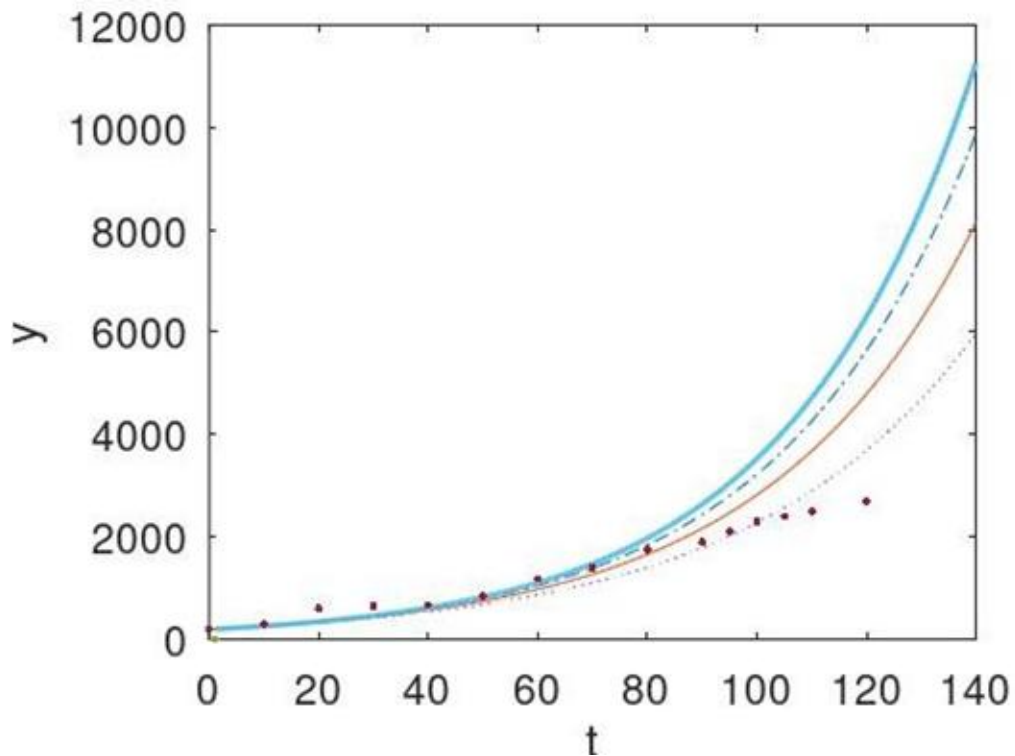


Figura 7.2. Gráfico do volume  $V$  do tumor (em  $\text{mm}^3$ ), representado no eixo vertical, em função do tempo  $t$  (em dia). O gráfico com linha contínua azul é referente a derivada de ordem 1; o gráfico com traço-ponto é referente à ordem 0,99; o gráfico com a linha contínua fina vermelha é referente à ordem 0,975; enquanto o gráfico com ponto é referente à ordem 0,95. O gráfico com pontos mais afastados é referente ao crescimento de tumores reais [98].

A seguir, apresentamos a Figura (7.3), a qual mostra o gráfico da solução de ordem 0,95 e os dados experimentais. Por meio desta figura, o leitor pode visualizar melhor a adesão entre os dados experimentais e o modelo teórico.

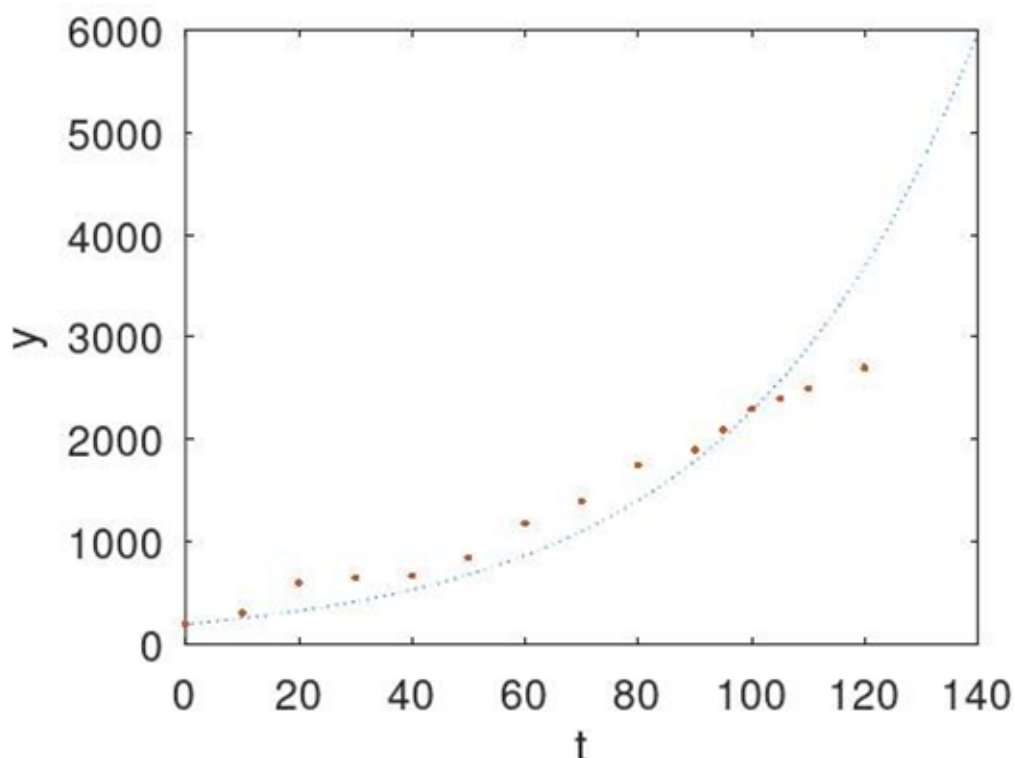


Figura 7.3. Gráfico do volume  $V$  do tumor (em  $\text{mm}^3$ ), representado no eixo vertical, em função do tempo  $t$  (em dia). O gráfico com ponto é referente à ordem 0,95. gráfico com pontos mais afastados é referente ao crescimento de tumores reais [98].

Com o objetivo de compreender melhor a adesão entre os modelos teóricos e os dados experimentais, trazemos a Tabela (7.1), a qual contém o erro médio quadrática normalizado para cada ordem de derivada fracionária.

Tabela 7.1. Erro Quadrático médio normalizado ( $nRMSE$ ) entre os modelos de Malthus fracionário e os dados experimentais

$\alpha$ (ordem da derivada)	$nRMSE$
0,95	0,107016877
0,975	0,160561767
0,99	0,206277968
1,00	0,212569349

Observando a Tabela (7.1), percebemos que a solução para  $\alpha = 0,95$  é a que apresenta o menor erro quadrático médio normalizado,  $nRMSE = 0,107016877$ , ou seja, é a mais fidedigna aos dados reais. Enquanto isso, a solução para a derivada de ordem inteira,  $\alpha = 1,0$ , apresenta o maior erro quadrático médio,  $nRMSE = 0,212569349$ . Esse resultado demonstra a vantagem de se utilizar o cálculo fracionário no estudo do crescimento de tumores.

## 7.2 Modelo de Gompertz

Para o modelo de Gompertz fracionário serão utilizados os mesmos dados experimentais já usados no modelo de Malthus. Além disso, as ordens da derivada fracionária também serão mantidas: 0,95, 0,975, 0,99 e 1,00. Em todas as simulações apresentadas nesta seção, utilizamos o volume inicial  $V_0 = 200mm^3$ , conforme dado na referência [98]. Esse valor corresponde a cerca de  $10^9$  células cancerígenas. Além disso, abrangeremos um intervalo de tempo de zero até 40 dias.

Neste caso, a equação a ser resolvida é dada por

$$\begin{cases} D_t^\alpha V = r^\alpha V \ln\left(\frac{K}{V}\right) \\ V(0) = V_0. \end{cases} \quad (6.2)$$

Os parâmetros  $r$  e  $K$  obtidos a partir do método dos mínimos quadrados são dados por  $r^\alpha = 3800 mm^3$  e  $K = 0,46$ .

Nessa seção se pode notar com a Figura (7.4), a qual traz os gráficos que representam a simulação da solução da Equação (6.2) para as seguintes ordens da derivada fracionária 0,95, 0,975, 0,99 e 1,00. Em todas as simulações apresentadas nesta seção, utilizamos o volume inicial  $V_0 = 200mm^3$ , conforme dado na referência [98]. Esse valor corresponde a cerca de  $10^9$  células cancerígenas. Além disso, abrangeremos um intervalo de tempo de zero até 140 dias.

Observando a Figura (7.4) nota-se que todas as soluções, para qualquer ordem de derivada fracionária adotada, parecem crescer até chegar uma estabilidade próxima aparentemente não vista ainda pelo gráfico, diferentemente da equação fracionária de Malthus que crescia indefinidamente. Contudo, na mesma figura nota-se que à medida que diminuimos a ordem da derivada, o volume do tumor cresce mais lentamente. Na sequência, apresentamos a Figura

(7.5), que traz as informações contidas na Figura (7.4) acrescida dos dados de tumores reais.

Observando a Figura (7.6), se percebe que o modelo de Gompertz fracionário mostra-se eficiente para descrever o crescimento do tumor entre o início da observação e um tempo aproximado de 110 dias. A partir de 115 dias, os modelos se afastam dos dados reais; contudo, a solução com ordem de derivada fracionária, 0,975, ainda guarda proximidade com os dados reais. Esse resultado evidencia que o cálculo fracionário demonstra ser uma boa ferramenta da descrição do crescimento tumoral, pois enquanto a solução de ordem inteira (a curva vermelha) acompanha os dados reais entre 40 e 80 dias, logo após se afastando dos dados experimentais, com o modelo fracionária se consegue adesão por mais tempo.

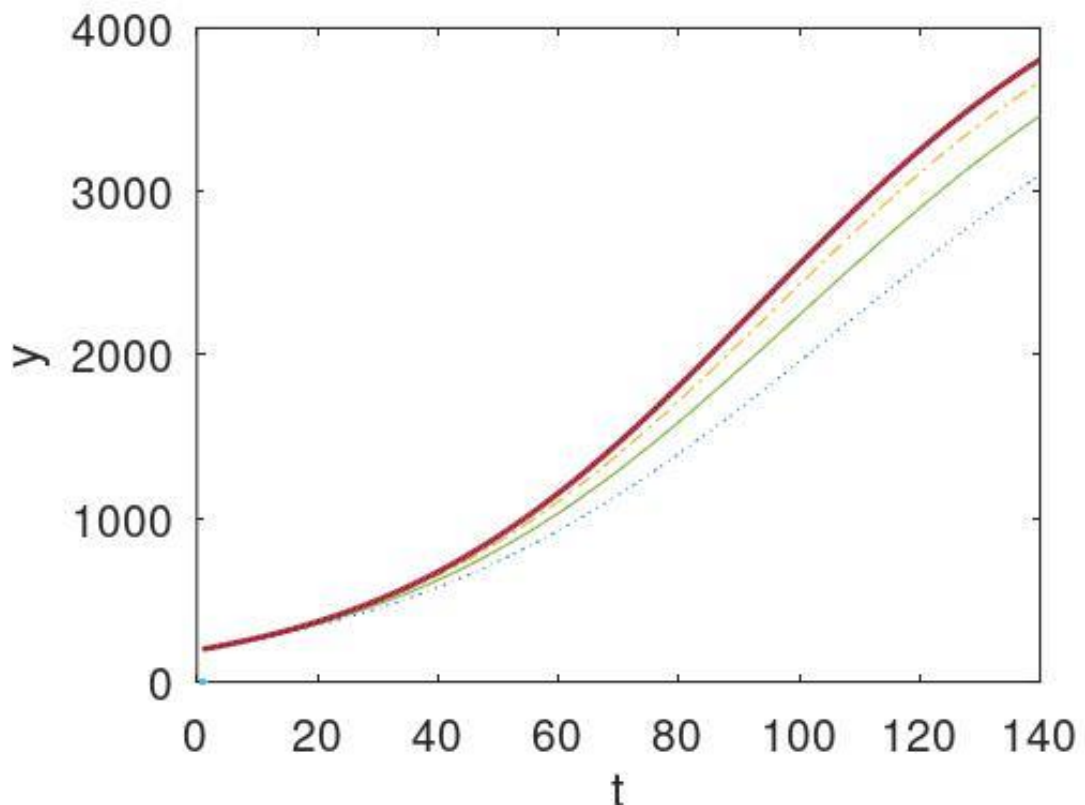


Figura 7.4. Gráfico do volume  $V$  do tumor (em  $\text{mm}^3$ ), representado no eixo vertical, em função do tempo  $t$  (em dia). O gráfico com linha contínua vermelha é referente a derivada de ordem 1; o gráfico com traço-ponto amarela é referente à ordem 0,99; o gráfico com a linha contínua fina verde é referente à ordem 0,975; enquanto o gráfico com ponto é referente à ordem 0,95.

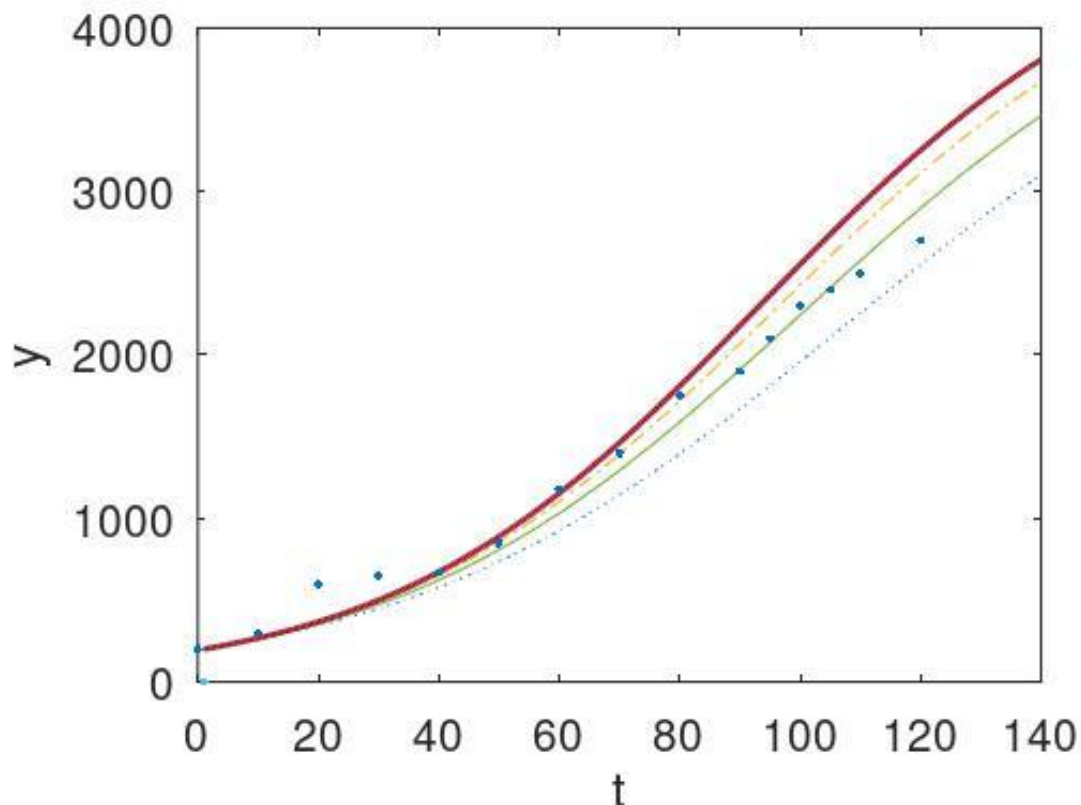


Figura 7.5. Gráfico do volume  $V$  do tumor (em  $\text{mm}^3$ ), representado no eixo vertical, em função do tempo  $t$  (em dia). O gráfico com linha contínua vermelha e referente a derivada de ordem 1; o gráfico com traço-ponto amarela é referente à ordem 0,99; o gráfico com a linha contínua fina verde é referente à ordem 0,975; enquanto o gráfico com ponto é referente à ordem 0,95. O gráfico com pontos mais afastados é referente ao crescimento de tumores reais [98].

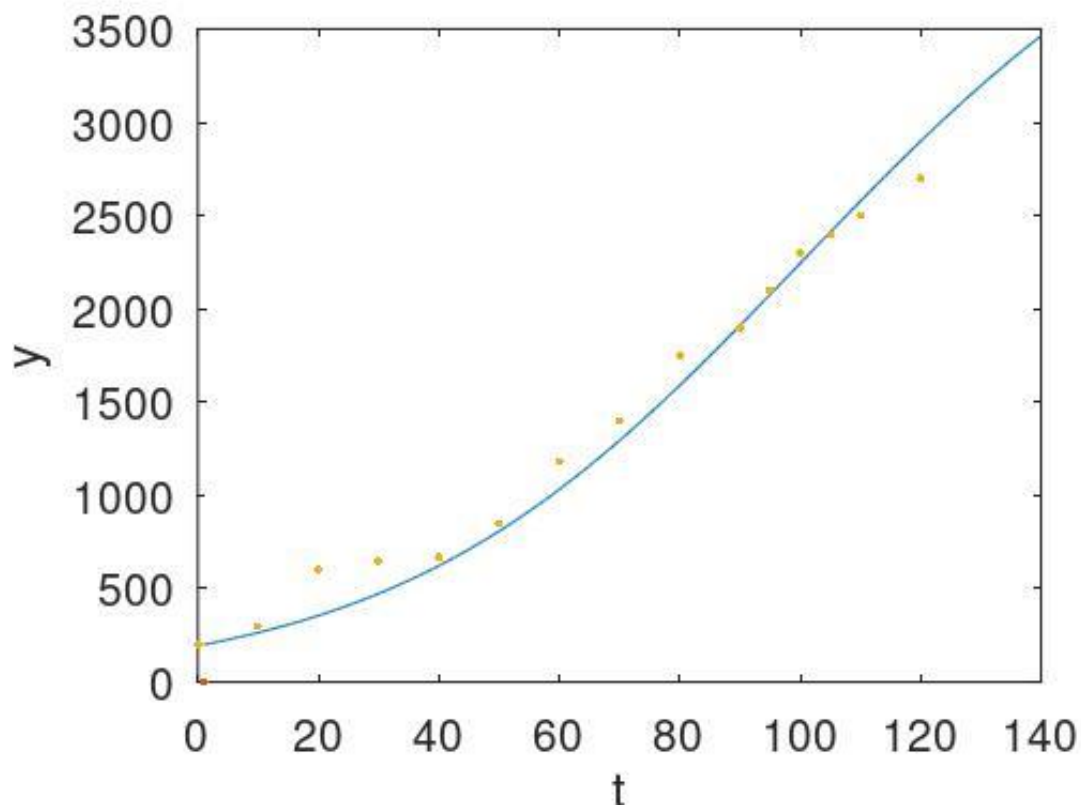




Figura 7.6. Gráfico do volume  $V$  do tumor (em  $mm^3$ ), representado no eixo vertical, em função do tempo  $t$  (em dia). O gráfico com linha contínua azul é referente à ordem 0,975. gráfico com pontos mais afastados é referente ao crescimento de tumores reais [98].

Com o objetivo de compreender melhor a adesão entre os modelos teóricos e os dados experimentais, trazemos a Tabela (7.2), a qual contém o erro médio quadrática normalizado para cada ordem de derivada fracionária.

Tabela 7.2. Erro Quadrático médio normalizado ( $nRMSE$ ) entre os modelos de Gompertz fracionários e os dados experimentais

$\alpha$ (ordem da derivada)	$nRMSE$
0,95	0,164689709
0,975	0,155991736
0,99	0,176501308
1,00	0,182513392

Observando a Tabela (7.2), percebemos que a solução para  $\alpha = 0,975$  é a que apresenta o menor erro quadrático médio,  $nRMSE = 0,155991736$ , ou seja, é a mais fidedigna aos dados reais. Enquanto isso, a solução para a derivada de ordem inteira,  $\alpha = 1,0$ , apresenta o maior erro quadrático médio normalizado,  $nRMSE = 0,182513392$ . Se comparar-mos com o resultado do modelo anterior, é possível verificar que o que melhor apresentou foi o valor intermediário, e que não há uma discrepância entre as ordens fracionárias e a inteira, como houve no modelo de Malthus. Demonstrando, assim, mais uma vez a vantagem de se utilizar o cálculo fracionário no estudo do crescimento de tumores.

### 7.3 Modelo Logístico

Para o modelo logístico fracionário, serão utilizados os mesmos dados experimentais já usados nos modelos de Malthus e Gompertz. Além disso, as ordens da derivada fracionária também serão mantidas: 0,95, 0,975, 0,99 e 1,00. Em todas as simulações apresentadas nesta seção, utilizamos o volume inicial  $V_0 = 200mm^3$ , conforme dado na referência [98]. Esse valor corresponde a cerca de  $10^9$  células cancerígenas. Além disso, abrangeremos um intervalo de tempo de zero até 140 dias.

Neste caso, a equação a ser resolvida é dada por

$$D^\alpha V(t) = k^\alpha V \left[ 1 - \frac{V}{V_\infty} \right]. \quad (6.3)$$

o parâmetro  $k$  obtido a partir do método dos mínimos quadrados é dado por  $k^\alpha = 0,26 \cdot V_\infty$ .  $V_\infty$  representa o volume suporte.

Se pode notar com a Figura (7.7), a qual traz os gráficos que representam a simulação da solução da Equação (6.3) para as seguintes ordens da derivada fracionária 0,95, 0,975, 0,99 e 1,00. Em todas as simulações apresentadas nesta seção, utilizamos o volume inicial  $V_0 = 200\text{mm}^3$ , conforme dado na referência [98]. Esse valor corresponde a cerca de  $10^9$  células cancerígenas. Além disso, abrangeremos um intervalo de tempo de zero até 140 dias.

Observando a Figura (7.7) nota-se que todas as soluções, para qualquer ordem de derivada fracionária adotada, parecem crescer até chegar uma estabilidade bem mais rápida que o modelo de Gompertz, diferentemente da equação fracionária de Malthus que cresce indefinidamente. Contudo, na mesma figura nota-se que à medida que diminuimos a ordem da derivada, o volume do tumor cresce mais lentamente. Na sequência, apresentamos a Figura (7.8), que traz as informações contidas na Figura (7.7) acrescida dos dados de tumores reais.

Observando a Figura (7.9), se percebe que o modelo de Logístico fracionário mostra-se eficiente para descrever o crescimento do tumor entre o início da observação e um tempo aproximado de 120 dias, ou seja acompanhado o dados reais. A partir de 115 dias, os modelos se afastam dos dados reais; contudo, a solução com ordem de derivada fracionária, 0,95, ainda guarda proximidade com os dados reais. Esse resultado evidencia que o cálculo fracionário demonstra ser uma boa ferramenta da descrição do crescimento tumoral, pois enquanto a solução de ordem inteira (a curva vermelha) acompanha os dados reais entre 40 e 80 dias, logo após se afastando dos dados experimentais, com o modelo fracionária se consegue adesão por mais tempo.

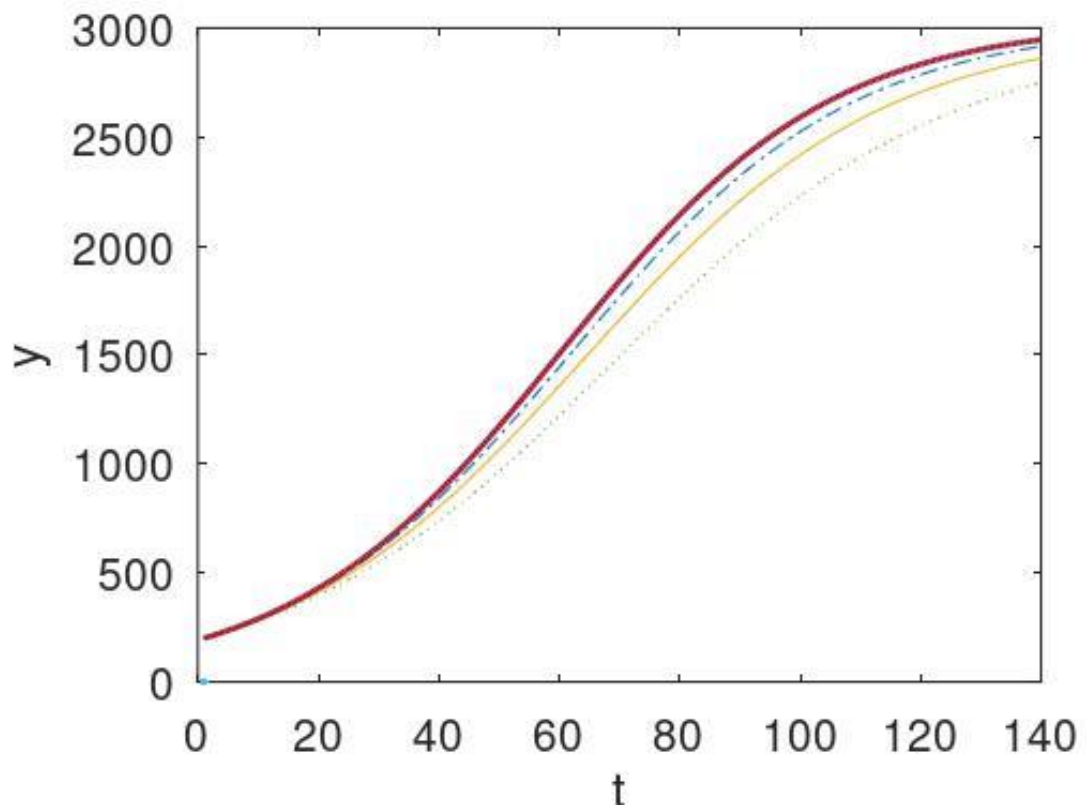


Figura 7.7. Gráfico do volume  $V$  do tumor (em  $\text{mm}^3$ ), representado no eixo vertical em função do tempo  $t$  (em dia). O gráfico com linha contínua vermelha é referente a derivada de ordem 1; o gráfico com traço-ponto azul é referente à ordem 0,99; o gráfico com a linha contínua fina amarela é referente à ordem 0,975; enquanto o gráfico com ponto é referente à ordem 0,95.

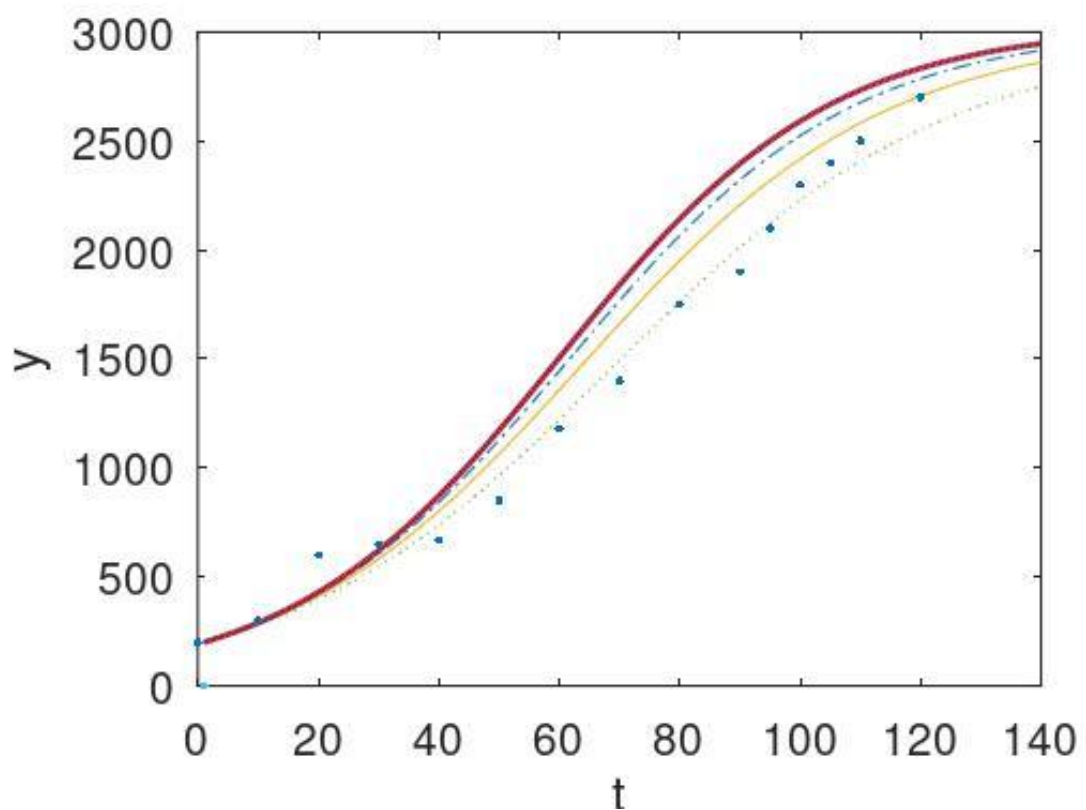


Figura 7.8. Gráfico do volume  $V$  do tumor (em  $\text{mm}^3$ ), representado no eixo vertical, em função do tempo  $t$  (em dia). O gráfico com linha contínua vermelha é referente a derivada de ordem 1; o gráfico com traço-ponto verde é referente à ordem 0, 99; o gráfico com a linha contínua fina amarela é referente à ordem 0, 975; enquanto o gráfico com ponto é referente à ordem 0, 95. O gráfico com pontos mais afastados é referente ao crescimento de tumores reais [98].

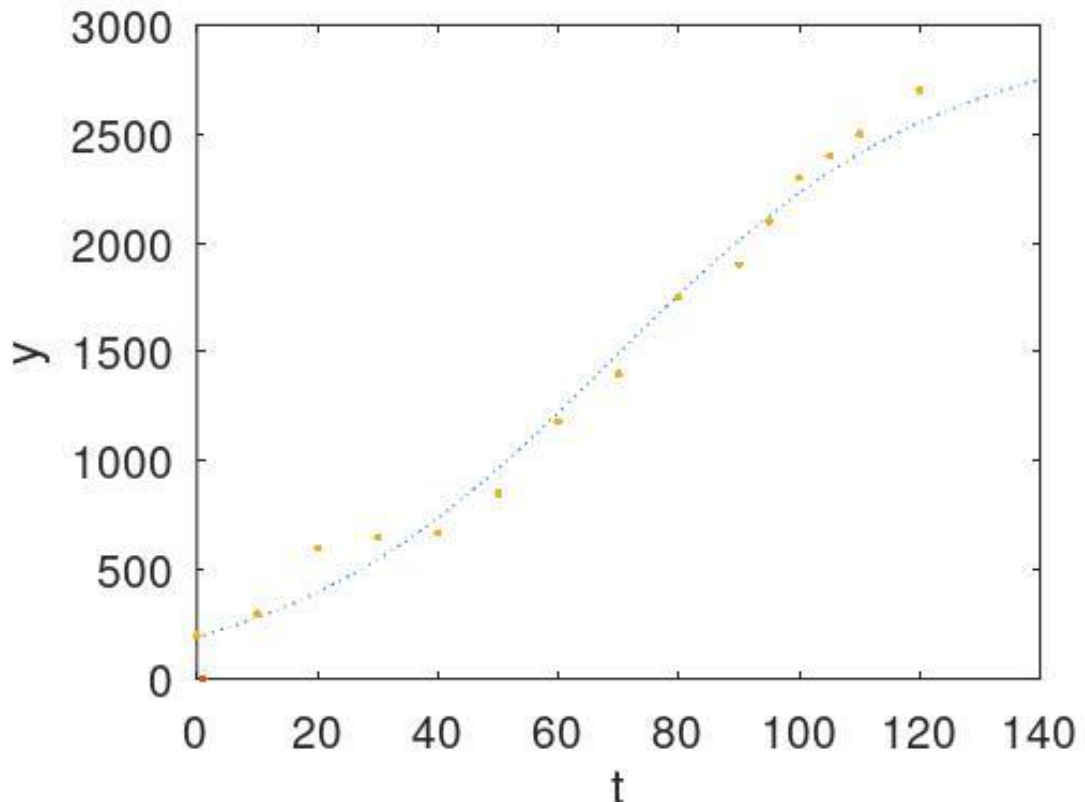


Figura 7.9. Gráfico do volume  $V$  do tumor (em  $\text{mm}^3$ ), representado no eixo vertical, em função do tempo  $t$  (em dia). O gráfico com linha pontilhadas é referente à ordem 0, 95. gráfico com pontos mais afastados é referente ao crescimento de tumores reais [98].

Tabela 7.3. Erro Quadrático médio normalizado (nRMSE) entre os modelos Logístico fracionários e os dados experimentais.

$\alpha$ (ordem da derivada)	nRMSE
0,95	0,061669203
0,975	0,100394388
0,99	0,128733895
1,00	0,145961336

Observando a Tabela (7.3), percebemos que a solução para  $\alpha = 0,95$  é a que apresenta o menor erro quadrático médio normalizado,  $nRMSE = 0,061669203$ , ou seja, é a mais fidedigna aos dados reais. Enquanto isso, a solução para a derivada de ordem inteira,  $\alpha = 1,0$ , apresenta o maior erro quadrático médio normalizado,

$nRMSE = 0,145961336$ . Se compararmos com o resultado dos modelos anteriores, é possível verificar que o que melhor se apresentou, e que não há uma discrepância entre as ordens fracionárias e a inteira, como foi possível observar no modelo de Malthus. Demonstrando mais uma vez a vantagem de se utilizar o cálculo fracionário no estudo do crescimento de tumores.

#### 7.4 Comparações entre os modelos Malthus, Gompertz e Logístico

O que se pode notar facilmente observando todos os gráficos de cada um dos modelos apresentados, ou seja Malthus, Gompertz e Logístico, que melhor se assemelha aos dados reais é o modelo Logístico fracionário, e conseqüentemente é possível observar que tal modelo possui o menor erro quadrado médio normalizado, fazendo um simples observação da Tabela (7.4).

*Tabela 7.4. Erro quadrático médio normalizado (nRMSE) entre os modelos Malthus, Gompertz e Logístico e os dados reais.*

$\alpha$ (ordem da derivada)	nRMSE de Malthus	nRMSE de Gompertz	nRMSE de Logístico
0,95	0,107016877	0,164689709	0,061669203
0,975	0,160561767	0,155991736	0,100394388
0,99	0,206277968	0,176501308	0,128733895
1,00	0,212569349	0,182513392	0,145961336

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Resultados surpreendentes foram obtidos da aplicação do cálculo fracionário no estudo da Dinâmica da evolução de doença. Estes conceitos foram aplicados nos modelos Mathusiano, Gompertz e Logístico Fracionários para compreender a Dinâmica do crescimento cancerígeno obtendo resultados interessantes próximos aos dados reais. No caso, optando por resolver modelos matemáticos mais simples através da aplicação de uma versão modificada do modelo de Adams-Bashforth.

As simulações trouxeram como resultado que em todos os modelos com ordens fracionárias são mais vantajosos que o de ordem inteira, sendo possível verificar nas figuras 9, 12 e 15, ficando mais claro, quando se evidencia melhor aproximação nas figuras 10, 13 e 16, se observa uma acurácia com os dados reais serem melhores.

Finalizando, podemos concluir que as equações que foram expostas utilizando o operador fracionário, apresentou resultados interessante animadores, deduzindo que com equações com mais parâmetros ou sistemas de equações se espera resultados sejam mais precisos com os dados experimentais.

Como perspectiva, pretendemos analisar outros modelos matemáticos fracionários para descrever a dinâmica do crescimento tumoral, quais sejam: modelo presa-predador; modelos de sistemas de equações diferenciais não lineares. Além disso, pretendemos aprimorar o método numérico, bem como a forma de obtenção dos parâmetros das equações diferenciais a partir dos dados experimentais.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MUKHERJEE, S. **O Imperador de Todos os Males: Uma biografia do Câncer.** Tradução de Berilo Vargas. [S.l.]: Companhia da Letras, 2012. 640 p.
2. RODRIGUES, D. S. **Modelagem Matemática em Câncer: Dinâmica Angiogênica e Quimioterapia Antineoplásica.** Botucatu: Universidade de São Paulo, 2011. 71 p.
3. CAMARGO, R. F. **Cálculo fracionário e Aplicações.** Campinas: IMECC-UNICAMP., 2009.
4. FOULDS L. **THE Experimental Study of Tumor Progression.** LONDON: Academic Press, v. I-III, 1954.
5. NOWELL P.C. **The clonal evolution of Tumor cell populations.** [S.l.]: [s.n.], v. 194: 23-28, 1976.
6. MARINO, A. T. A. S. **A Mathematical Model of Gene Therapy for the Treatment of cancer , Mathematical Methods and Models in Biomedicine.** Springer New York: [s.n.], v. 376-385, 2013.
7. TORRE LA, S. A. C. M. K.-S. M. J. A. R. Cancer statistics for Asian Americans, native hawaiians, and pacific islanders. **converging incidence in males and females.**, 2016. 66: 182-202.
8. HANAHAN, D.; WEEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer. **The Next GenerATIION**, 144(5), 2011. P.646-674.
9. WEINGBERG O, M.-G. D. P. R. New approaches to reverse resistance to hormonal therapy in human breast cancer. **Drug Resist Updat**, 2005. 8:219-33.
10. COLEMAN M, Q. M. B. F. L. J. A. R. C. R. E. A. Sobrevivência do câncer nos cinco continentes. **Um estudo de base populacional mundial(CONCORD).**, 2008.
11. ANDERSON B, Y. C. S. R. S. R. S. S. E. A. E. A. Implementação de diretrizes para a saúde da mama em países de renda baixa e média. **visão geral da cúpula global da iniciativa de saúde da mama**, 2007. 113;2221-43.
12. ARONSON K, M. A. W. C. S. E. . M. D. L. L. E. A. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other

- organochlorines and breast cancer risk. **Cancer Epidemiol Prev Biomarkers**, 2000. 9:55-63.
13. STARK G, G. S. S. G. Tissue suction of the male and female breast. **Aesth Plast Surg**, 1992. 16:317-24.
  14. TANIS P, N. O. O. R. K. B. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the from perspective of sentinel node biopsy1. **J Amer coll surg** , 2001. 192: 399-402.
  15. BRAYBOY L, O. N. L. S. V. N. R. C. W. G. Multidrug resistance transport-1 and breast cancer resistance protein protect against ovarian toxicity, and essential in ovarian physiology. **Rep Toxicol**, 2017. 69:121-31.
  16. HASSIOTOU F, G. D. Anatomy of human mammary gland: current status of knowledge. **Clin ant.**, 2013. 26: 29-48.
  17. THOMSEN S, T. D. Physiological and pathological factors of human breast disease that can influence diagnosis. **Ann N Y Sci**, 1998. 838(1): 171-93.
  18. JAGANNATHAN N, S. U. Breast tissue metabolism by magnetic resonance spectroscopy. **Metabolites**, 2017. 7:25-30.
  19. WESTA, W. L. C. A. L. N. T. J. M. J. E. A. Division induced dynamics in non-invasive and invasive breast cancer. **Breast J.**, 2004.
  20. HARRIS LN, I. N. M. L. A. F. C. D. G.-A. A. E. A. Use biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer. **J Clin Oncol**, 2016. 34:1134-50.
  21. ZIPERSTEIN MJ, G. A. K. L. Evaluating breast cancer cell morphology as a predictor of invasive capacity. **Biophys J**, 2016. 110: 621-5.
  22. SHAMSI U, K. S. U. S. S. S. A. I. A multicenter matched case control study of breast cancer risk factor among women in Karachi. **Asiático Pac J Câncer Prev**, Paquistão, 2013. 14:183-8.
  23. DONNELLY T, K. A. A.-B. S. **Arab women's breast cancer screening practices**: Asian Pac J Cancer Prev. [S.l.]: [s.n.], v. 14(8):4519-28, 2013.



24. ALEGRE M, K. M. R. R. O. K. Mechanics behind breast cancer prevention-focus on obesity. **Asian Pac J Cancer Prev**, 2013. 14: 2207-12.
25. ZAINAL N, N.-J. N. B. A. S. Z. N. C. Prevalence of depression in breast cancer survivors: a systematic review of observational studies. **Asian Pac J Cancer Prev**, 2013. 14:2649-56.
26. ANDSOY I, G. A. Breast, cervix and colorectal cancer knowledge among nurses in turkey. **Asian Pac J Cancer Prev**, 2012.
27. FRANCAA, F. M. F. J. F. E. H.-F. A. Breastfeeding and its relations with reduction of breast cancer: a review. **Asian Pac J Cancer Prev**, 2012. 13: 5327-32.
28. JACOBS T, B. C. C. G. C. J. S. S. **Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer**. [S.I.]: New Engl J Med., v. 340:430 -6, 1999.
29. ALCO G, I. S. D. M. Vitamin D levels in patients with breast cancer: importance of dressing style. **Asian Pac J Cancer Prev**, 2014. 15:1357-62.
30. HASSON-OHAYON I, G. G. B. M. G. D. Women with advanced breast cancer and their spouses: diversity of support and psychological distress. **PsychoOncology**, 2010. 19:1195-204.
31. MC PHERSON K, S. C. D. J. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. **Brit Med J**, 2000. 321:624-8.
32. KELSEY J, B. L. Epidemiology and prevention of breast cancer. **Ann Rev Public Health**, 1996. 17:47-67.
33. HARTMANN L, S. T. F. M. L. W. D. A. S. V. Benign breast disease and the risk of breast cancer. **New Engl J Med**, 2005. 353:229-37.
34. EBERL M, S. A. F. C. M. M. Patients with a family history of cancer: identification and management. **JABFM**, 2005. 18:211-7.
35. KEY T, V. P. B. E. Epidemiology of breast cancer. **The Lancet Oncol**, 2001. 2:133-40.
36. DB, T. Breast cancer in men. **Epidemiol Rev**, 1993. 15:220-31.

37. KATO S, S. T. W. T. T. S. M. Y. O. F. Function of nuclear sex hormone in gene regulatio. **Canceer Chemother Pharmacol**, 2005. 56:4-9.
38. LEE H, L. J. G. L. D. S. D. N. E. J. Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. **Lancet**, 1991. 8(337):1197-200.
39. ZHAO M, H. E. P. A. G. Z. Z. Q. Y. X. Alcohol promotes migration and invasion of triple-negative breast cancer cells through activation of p38 MAPK and JNK. **Mol Carcinogen**, 2017. 56:849-62.
40. ANTONIOU A, P. P. N. S. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 2w studies. **Am J Hum Genet**, 2003. 72:1117-30.
41. SCOTT C, J. M. S. M. Average age-specific cumulative risk of breast cancer according to type and site of germline mutations in BRCA 1 and BRCA2 estimated from multiple-case breast cancer families attending Australian family cancer clinics. **Hum Genet**, 2003. 112:542-51.
42. NKONDJOCK A, G. P. Epidemiology of breast cancer among BRCA mutation carriers: an overview. **Cancer Lett**, 2004. 205:1-8.
43. HEIM E, V. L. S. L. Coping and psychosocial adaptation: longitudinal effects over time and stages in breast cancer. **Psychosom Med**, 1997. 59:408-18.
44. BEDNAREKA, S. A. B. A. J. D. A. C. Analysis of telomerase activity levels in breast cancer: positive detection at the in situ breast carcinoma stage. **Clin Cancer Res**, 1997. 3(1):11-6.
45. SEGAL R, E. W. J. D. S. J. C. S. G. J. Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. **J Clin Oncol**, 2001. 19:657-65.
46. MORAN M, S. S. G. A. H. J. K. S. H. J. Society of surgical oncology-American society for radiation oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. **Int J Rad Oncol Biol Phys**, 2014. 88:553-64.
47. JACQUILLAT C, W. M. B. F. B. C. A. G. M. M. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving

treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. **Cancer**, 1990. 66:119-29.

48. AGUR Z, E. M. K. Y. Personalizing oncology treatments by predicting drug efficacy, side-effects, and improved therapy. **mathematics, statistics, and their integration.**, 2014. 6(3):239-53.
49. LAIRD AK. Dynamics of tumor growth. **Br J Cancer**, 1965. 19(2):278-91.
50. LAIR AK. Dynamics of tumor growth. **Br J Cancer**, 1964. 13:490-502.
51. W, S. Dynamics of tumor growth. **a mathematical model**, 1966. 30(3):389-405.
52. BRODIN NP, V. I. B.-E. T. A. R. P. M. M. A. M. S. L. B. S. Optimizing the radiation therapy dose prescription for pediatric medulloblastoma: Minimizing the life years lost attributable to failure to control the disease and complication risk. **Acta oncologica**, 2014. 54(4):462-70. doi:10.3109/0284186X.2013.858824.
53. BATMANI Y, K. H. Optimal drug regimens in cancer chemotherapy: A multi-objective app.
54. HUANG X, N. J. W. A. Optimization of individualized dynamic optimal treatment regimes for recurrent diseases. **Stat Med**, 2014. 33(14):2363-78. doi:10.1002/sim.6104.
55. MOODLIE EEM, R. T. S. D. Demystifying optimal dynamic treatment regimes. **BIOM**, 2014. 63(2):447-55. doi:10.1111/j.1541-0420.2006.00686.X.
56. WANG Z, D. T. Mathematical modeling in cancer drug discovery. **Drug Discov Today**, 2014. 19(2):145-50. doi:10.1016/j.drudis.2013.06.015.
57. JC, P. A logistic model of periodic chemotherapy with drug resistance. **Lett**, 1997. 355:10-20.
58. SAKODE CM, P. R. K. S. R. V. R. P. Multimodel therapy for complete regression of malignant melanoma using constrained nonlinear optimal dynamic inversion. **Biomed Signal Process Control**, 2014. 13:198-211. doi:10.1016/j.bspc.2014.04.010.

59. FOO J, M. F. Evolution of acquired resistance to anti-cancer therapy. **J Theor Biol**, 2014. 355:10-20.doi:10.1016/j.jtbi.2014.02.025.
60. P., G. The model muddle: in search of tumor growth laws. **Cancer Research**. 73:2407-2411.
61. MICHAELSON JS, H. D. Breast cancer: computer simulation method of estimating optimal intervals of screening, 1999. 212:551-560.
62. SACHS RK, H. L. H. P. Simple ODE models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment. **mathematical and cancer computer modeling**, 2001. 33: 1297-1305.
63. CASTORINA P, D. T. G. P. Growth laws in cancer. **implication for radiotherapy**, 2007. 168:349-356.
64. COMEN E, M. P. N. O. L. Translating mathematical modeling of tumor growth patterns into novel therapeutic to breast cancer. **J Mammary Gland Biol Neoplasia**, 2012. 17:241-249.
65. FRIBERG S, M. S. On the growth rates of human malignant tumors: Implications for decision making. **Jornal of Surgical Oncology**, 1997. 284-297.
66. MALTHUS, T. R. An essay on the principle of population, 1798.
67. BASSANEZI, R. C. Modelagem Matemática.
68. VERHULST, P. F. **Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement.** [S.l.]: Correspondance mathématique et physique, 1838.
69. VEJA. **Veja**, n. nº 39, p. 86-89.
70. DIEGO DOS SANTOS CARNEIRO, T. F. S. Estudo Câncer via Equações diferenciais ordinárias. **Revista de Matemática de Ouro Preto**, Ouro Preto, v. I, p. 101-149.
71. ZILL, D. G.; CULLEN, M. R. **Equações Diferenciais**. São Paulo: Pearson Makron Books, 2001.
72. DOMINGUES, J. S. Análise do método de Gompertz no crescimento de tumores sólidos e inserção de um fator de tratamento. **Biomatemática IMECC-Unicamp**, Campinas, 2011. n.21, p.103-112.

73. BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. **Equações diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno**. Rio de Janeiro: LTC, 2006.
74. SPENCER, S. L. . B. M. J. . G. J. A. . E. A. An ordinary differential equation model for the multistep transformation to cancer. **Journal of Theoretical Biology**, 2004. 231:515-524.
75. CARVALHO M. D., J. E. O. Introdução ao Cálculo Fracionário com aplicações. **Revista de Matemática de Ouro Preto**, 2018. 50-53.
76. SPANIER, K. B. O. & J. **The Fractional Calculus**. [S.l.]: [s.n.], 2006.
77. CAMARGO, R. F. **Cálculo Fracionário**. São Paulo: Livraria de Física, 2015.
78. OLIVEIRA, E. C. **Funções Especiais com aplicações**. São Paulo: Livraria de Física, 2005.
79. GODEFROY, M. **La fonction gamma**. Paris: Gauthier-villars, 1901.
80. PODLUBNY, I. Fractional Differential Equation. **Academic Press**, San Diego, 1999. 198p.
81. ARGAWAL, R. P. A Propos d'une Note de Humbert. C. R. **Seances Acad. Sci.**, 1953. p.2031-2032.
82. CAMARGO, R. F.; DE OLIVEIRA, E. C.; CHIACCHIO, A. O. Sobre a Função de Mittag-Leffler, 2006.
83. CAMARGO, R. F. **Do Teorema de Cauchy ao método de cagniard**. Campinas: IMECC-UNICAMP, 2005.
84. CAMARGO, R. F. **Do Teorema de Cauchy ao Método de Cagniard**. Campinas: IMECC-UNICAMP, 2005.
85. RODRIGUES, R. G. O. **E.C; Introdução às técnicas do cálculo fracionário para estudar modelos da física matemática**. [S.l.]: Revista Brasileira de Ensino de Física , v. 37,n. 3, 3305, 2015.
86. ATIYAH, M. F. . M. I. G. **Introduction to Commutative Algebra**. Tradução de Addilson Wesley. [S.l.]: [s.n.], 1969.
87. MACHADO, J. A. T. **And I Say to myself: "What a Fractional word" ?**, Fract. [S.l.]: Calc. & APP.Math. , v. 14, 635-654, 2011.

88. M.D. ORTIGUEIRA, M. **Rivero** and **J.J. Trujilo**, **The incremental ratio based casual fractional calculus**, *Int. [S.I.]: J. Bifur. & Chaos*, 22 , 1250078, 2012.
89. ROSS, K. S. M. A. B. **An Introduction to the Fractional Calculus and Fractional Differential equations**. New York: Inc, 1993.
90. GORENFLO, R.; MAINARDI, F. **Fractional Calculus: Integral and Differential Equations of Fractional Order**. In Palazzo del Torso, Piazza Garibaldi, 2008. **International Center for Mechanical Sciences**, Udine - Itália, 2008. 223-276.
91. M.CAPUTO. **Elasticita e Dissipazione**. Bologna: Zanichelli, 1969.
92. OLIVEIRA, E. C.; MACHADO, J. A. T. **A Review of Definitions for Fractional Derivatives and Integral**. [S.I.]: *Mathematical Problems in Engineering*, v. 2014, p.1-6, 2014.
93. MAINARDI, F. **Fractional Calculus and Waves in Linear Viscoelasticity: An Introduction to Mathematical Models**. London: Imperial Colleg Press, 2010. 347 p.
94. VARALTA, N. **Das Transformada Integrais ao Cálculo Fracionário Aplicado à Equação Logística**, Botucatu, 2014. 64.
95. ORTIGUEIRA, M. D. . M. J. A. T. **What is a Fractional Derivative?** *Journal of Computational Physics*, 293, 2015. 4-13.
96. **UMA abordagem preditora-corretora para a solução numérica de equações diferenciais.**
97. **METODOS numéricos para diferenciação fracionária.**
98. H. MURPHY, H. J. H. M. D. *BMC Cancer* 16, 2016. 163.
99. A. K. MENDONÇA, T. S. E. V. C. R. R. G. G. A. **Rev. Bras. Ens. Física**, 2022.
100. YANG L, P. D. F. J. **Estimates of cancer incidence in China for 2000 and projections for 2005. Cancer epidemiol biomarkeres Prev.**, 2005. 14:243-50.
101. P., G. **The model muddle: in search of tumor growth laws. Cancer research.** 73:2407-2411.

102. LOVE RR, L. S. L. A. Breast cancer from a public health perspective. **Breast J.**, 2004.
103. POSNER MC, W. N. Non-invasive breast carcinoma. **Breast Cancer Res Treat**, 1992. 21(3): 155-64.
104. HANG J, S. L. Z. Z. Non-invasive breast cancer assessment using magnetic induction spectroscopy technique. **Int J Integr Eng**, 2017.
105. INOUE M, N. H. N. H. F. K. I. K. W. H. Specific sites of metastases in invasive lobular carcinoma: a retrospective cohort study of metastatic breast cancer. **Breast Cancer**, 2017. 20: 1-6.
106. CLAUSER P, M. M. B. P. B. M. Z. C. Management of atypical lobular hyperplasia, atypical ductal hyperplasia, and lobular carcinoma in situ. **Exp Rev Anticancer Ther**, 2016. 16: 335-6.
107. CHUBA P, H. M. Y. J. S. R. L. D. S. F. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. **J Clin Oncol**, 2005. 23:821-39.
108. NAKHLIS F, M. M. Ductal carcinoma in situ. **Sur Clin**, 2003. 83:821-39.
109. DE OLIVEIRA, E. C. **Funções especiais com aplicação**. São Paulo: Livraria de Física, 2005.
110. CAPR, E. [S.l.]: [s.n.].
111. E. CAPELA DE OLIVEIRA E W. A. RODRIGUES JR. **Funções Analítica com Aplicações**. São Paulo: Livraria da Física, 2006.
112. HARIRCHI I, K. M. K. A. M. A. **Breast cancer in iran: results of a multi-center study**. Asian Pac J Cancer Prev. [S.l.]: [s.n.], v. 5:24-7, 2004.
113. KADIVAR M, M. N. J. A. **Breast cancer molecular subtypes and associations with clinicopathological characteristics in iranian women, 2011-2012**. [S.l.]: Asian Pac J Cancer Prev., v. 13:1881-6, 2012.
114. J., K. **Association of lifestyle and other risk factors with breast cancer according to menopausal status: a case-control study in the region of Western Pomerania (Poland)**. [S.l.]: Asian Pac J Cancer Prev., v. 8:513-4, 2007.
115. P., G. **The model Muddle: in search of tumor growth laws**. [S.l.]: Cancer Research, v. 73:2407-2411. [PubMed:23393201].

116. BASSANEZI, R. C. **Ensino-aprendizagem com modelagem matemática**. São Paulo: Contexto, 2002.
117. BATMANI Y, K. H. Optimal drug regimens in cancer chemotherapy: A multi-objective approach. **Comput Biol Med.**, 2013. 43:2089-95.doi:10.1016/j.compbiomed.2013.09.026.
118. DE PILLIS LG, G. W. R. A. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. **J Theo Biol.**, 2006.
119. DETHLEFSEN LA, P. J. M. M. Analysis of tumor growth curves. **J Nat Cancer Inst.**, 1968. 40(2):389-405.
120. ELIAS J, D. L. C. J. N. R. The p53 protein and its molecular network: Modelling a missing link between dna damage and cell fate. **Biochim Biophys Acta, Proteins Proteomics.**, 2014. 1844(1):232-47.doi:10.1016/j.bbapap.2013.09.019.
121. HULKA B, S. T. Breast cancer: cause and prevention. **Lancet**, 1995. 346:883-7.
122. JC, P. A logistic model of periodic chemotherapy with drug resistance. **Appl Math Lett**, 1997. 10(1):123-7.doi:0893-9656/97.
123. JC., P. A mathematical model of drug resistance: Heterogeneous tumores. **Math Biosci**, 1998. 147:41-61.doi:0025-5564/98.
124. MAINO, A. T. A. S. **A Mathematical model of Gene Therapy for the Treatment of Cancer**. Springer New York: Mathematical methods and Models in Biomedicine, v. pages 367-385, 2013.
125. MATHUS, T. R. An essay on the principle of population, London, 1798.
126. RODRIGUES, F. G. . D. O. L. E.C. de. **Introdução às técnicas do cálculo fracionário para estudar modelos da física matemática**. [S.l.]: Rev. B ras. Ensino Fís., v. vol.37,n.3, pp3305-1-3305-12. ISSN 1806-1117., 2015.
127. ROSS., K. S. M. A. **An intridution to the fractional Calculus and fractional Differential Equations**. New York: John Wiley and Sons, Inc., 1993.



128. SCOT T C, J. M. S. M. Average age-specific cumulative risk of breast cancer according to and site of germline mutations in BRCA1 and BRCA2 estimated from multiple-case breast cancer families attending Australian family cancer clinics. **Hum Genet.**, 2003. 112:542-51.
129. SIEGEL R, N. D. J. A. Estatísticas do câncer. **CA cancer J Clin**, 2013. 11-30.
130. T, J. et al. Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. **New Engl J Med**, 1999. 340:430-6.
131. VARALTA, N. G. A. V. C. F. **A prelude to the fractional calculus applied to tumor dynamic**. [S.l.]: Tendências em Matemática Aplicada e Computacional, v. vol.15, N. 2, 211-221, 2014.
132. W., S. Dynamics of tumor growth. **a mathematical model. Growth**, 1966. 30(3):333.
133. WEINBERG, R. A. **A biologia do câncer**. Porto Alegre: [s.n.], v. 864p., 2008.
134. DB, T. Breast cancer in men. **Epidemiol Rev**, 1993. 15:220-31.
135. VERHULST, P. F. Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement. **Correspondance ,athématique et physique**, 1838.
136. VERHULST, P. F. Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement. **Correspondance mathématique et physique**, 1838.