

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM COMPUTACIONAL

**MODELOS MULTI-FRACIONÁRIOS PARA O TRATAMENTO
DE CÂNCER POR TERAPIA ONCOLÍTICA**

por

Gerson Freitas Luz

Prof. Dr. Adriano De Cezaro
Orientador

Dissertação para obtenção do Título de
Mestre em Modelagem Computacional

Rio Grande - RS
2025

Gerson Freitas Luz

“Modelos Multi-Fracionários Para o Tratamento de Câncer por Terapia Oncolítica”

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal do Rio Grande - FURG, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre. Área de concentração: Modelagem Computacional.

Aprovada em: 28/03/2025

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **ADRIANO DE CEZARO**
Data: 29/03/2025 14:28:46-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Adriano De Cezaro (Orientador – FURG)

Documento assinado digitalmente
 **RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO**
Data: 14/04/2025 10:46:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Rubens de Figueiredo Camargo (UNESP)

Documento assinado digitalmente
 **MATHEUS JATKOSKE LAZO**
Data: 22/04/2025 14:58:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Matheus Jatkoske Lazo (FURG)

Documento assinado digitalmente
 **LUVERCI DO NASCIMENTO FERREIRA**
Data: 15/04/2025 20:02:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Luverci do Nascimento Ferreira (FURG)

Rio Grande - RS
2025

L979m	Luz, Gerson Freitas Modelos multi-fracionários para o tratamento de câncer por terapia oncolítica / Gerson Freitas Luz. – 2025. 83 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande – Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2025. Orientador: Dr. Adriano De Cezaro. 1. Modelagem Computacional. 2. Modelagem Matemática. 3. Tratamento oncológico. 4. Cálculo fracionário. I. De Cezaro, Adriano. II. Título. CDU 004.414.23
-------	--

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO**ATA Nº 04/2025**

Aos vinte oito dias do mês de março de dois mil e vinte e cinco, por meio de videoconferência, realizou-se a 188ª sessão de defesa de dissertação do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional. O mestrando **Gerson Freitas Luz** apresentou e defendeu a dissertação “**Modelos Multi-Fracionários Para o Tratamento de Câncer por Terapia Oncolítica**” como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Modelagem Computacional. A sessão foi aberta às quinze horas e trinta minutos pelo Prof. Dr. Adriano de Cezaro, orientador da dissertação e presidente da Comissão de Avaliação. A referida Comissão esteve integrada, além do presidente e orientador, pelo Prof. Dr. Matheus Jatkoske Lazo (FURG), pelo Prof. Dr. Luverci do Nascimento Ferreira (FURG) e pelo Prof. Dr. Rubens de Figueiredo Camargo (UNESP). Após a apresentação do trabalho, a banca arguiu o candidato e, a seguir, deliberou pela

- ☒ (X) aprovação da Dissertação
- ☐ () aprovação da Dissertação, sugerindo modificações no texto
- ☐ () reprovação da Dissertação

Documento assinado digitalmente
 **ADRIANO DE CEZARO**
Data: 29/03/2025 14:28:46-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Adriano De Cezaro
Orientador

Documento assinado digitalmente
 **RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO**
Data: 14/04/2025 10:46:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Rubens de Figueiredo Camargo
Membro Externo

Documento assinado digitalmente
 **LUVERCI DO NASCIMENTO FERREIRA**
Data: 15/04/2025 20:02:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Luverci do Nascimento Ferreira
Membro Externo

Documento assinado digitalmente
 **MATHEUS JATKOSKE LAZO**
Data: 22/04/2025 14:58:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Matheus Jatkoske Lazo
Membro Interno

AGRADECIMENTOS

A jornada até aqui foi construída com esforço, fé e pessoas que Deus colocou no meu caminho nos momentos certos. A todos que contribuíram direta ou indiretamente para este trabalho, meu sincero muito obrigado.

A Deus, por sustentar cada passo, renovar minhas forças nos momentos de cansaço e me lembrar diariamente que a ciência e a fé não são opostas, mas aliadas na busca pela verdade e pela vida.

Ao meu orientador, professor Adriano: foi uma parceria de confiança, sabedoria e aprendizado. Sua paciência, clareza e compromisso foram fundamentais para o amadurecimento deste trabalho e para meu crescimento como pesquisador.

À FURG, por meio do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, por ter me acolhido e proporcionado um ambiente de excelência, interdisciplinaridade e incentivo à pesquisa. Aos professores, membros da banca e colegas, meu muito obrigado pelas discussões, sugestões e trocas valiosas ao longo do percurso.

À CAPES, pelo apoio financeiro que viabilizou minha dedicação à pesquisa e ao mestrado. Reconheço com gratidão a importância da ciência financiada com recursos públicos para a transformação do nosso país.

À minha esposa, companheira fiel, que viveu cada etapa deste mestrado comigo. Obrigado pelo amor, pela compreensão nos dias em que estive ausente mesmo estando presente, e por acreditar em mim, mesmo quando eu duvidava.

À minha família, base sólida que me ensinou desde cedo o valor do conhecimento, da honestidade e do trabalho com propósito. Em especial aos meus pais, que sempre me incentivaram a estudar e me ensinaram a viver com integridade.

Aos meus alunos, fonte constante de inspiração. Ensiná-los é, ao mesmo tempo, um desafio e uma bênção. Vocês me fizeram lembrar diariamente o poder transformador da educação e por que vale a pena seguir nesta vocação.

RESUMO

O câncer representa um dos maiores desafios da saúde global, com tratamentos convencionais frequentemente associados a efeitos colaterais debilitantes. As terapias virais oncolíticas, explorando vírus para atacar seletivamente células cancerosas, têm emergido como uma alternativa, com resultados clínicos promissores no tratamento de alterações genéticas e mutações causadas pelo câncer. No entanto, a complexa interação entre vírus, células tumorais e a resposta imunológica exige uma compreensão aprofundada para otimizar a eficácia dessa terapia.

Nesta dissertação, investigamos a influência da memória imunológica e celular na dinâmica do tratamento por viroterapia oncolítica do ponto de vista da modelagem matemática. Estudamos dois modelos distintos: o primeiro modela a interação entre as células tumorais e o vírus oncolítico, e o segundo modela a influência das células *Natural Killer* (NK), componentes cruciais da resposta imune inata na dinâmica tumoral. Em ambos os modelos estudados, a memória é introduzida como derivadas de Caputo multi-fracionária, permitindo introduzir distintos níveis de memória para cada variável da dinâmica.

Do ponto de vista teórico, provamos que os modelos são bem postos no sentido de Hadamard. Ainda estabelecemos condições para a estabilidade assintótica das soluções estacionárias e mostramos que estas dependem da ordem das derivadas fracionárias. Simulações numéricas revelam que a presença de memória, particularmente em níveis elevados (ordens das derivadas fracionárias baixas), promove um controle tumoral mais eficaz e prolongado, mesmo na ausência de replicação viral. A análise ainda permite evidenciar o papel fundamental da memória nas células NK no controle do crescimento tumoral.

Palavras-chave: Terapias oncolíticas virais, Modelagem matemática, Memória, Cálculo fracionário.

ABSTRACT

Cancer remains one of the greatest global health challenges, with conventional treatments frequently associated with debilitating side effects. Oncolytic viral therapies, which exploit viruses to selectively attack cancer cells, are emerging as a promising alternative, yielding encouraging clinical results in treating genetic alterations and mutations associated with cancer. However, a thorough understanding of the complex interplay between viruses, tumor cells, and the immune response is crucial to optimizing the efficacy of this therapy.

In this dissertation, we investigate the influence of immunological and cellular memory on the dynamics of oncolytic virotherapy treatment from the perspective of mathematical modeling. We study two distinct models: the first models the interaction between tumor cells and the oncolytic virus, and the second models the influence of *Natural Killer* (NK) cells, crucial components of the innate immune response, on tumor dynamics. In both models, memory is introduced as multi-fractional Caputo derivatives, allowing the introduction of different levels of memory for each variable of the dynamics.

From a theoretical point of view, we prove that the models are well-posed in the Hadamard sense. We also establish conditions for the asymptotic stability of the stationary solutions and show that these depend on the order of the fractional derivatives. Numerical simulations reveal that the presence of memory, particularly at high levels (low orders of the fractional derivatives), promotes more effective and prolonged tumor control, even in the absence of viral replication. The analysis also highlights the fundamental role of memory in NK cells in controlling tumor growth.

Keywords: Oncolytic viral therapies, Mathematical modeling, Memory, Fractional calculus.

ÍNDICE

1	Introdução	10
1.1	Divisão Esquemática do Trabalho	13
2	MODELO MULTI-FRACIONÁRIO PARA TERAPIA ONCOLÍTICA	15
2.1	Modelo de terapia oncolítica com memórias distintas	16
2.1.1	Boa colocação de Hadamard	16
2.1.2	Existência de soluções estacionárias para o modelo de terapia oncolítica	18
2.1.3	Estabilidade linear para as soluções estacionárias	20
2.1.4	Estabilidade pelo método de Lyapunov	24
2.2	Simulações numéricas	27
2.2.1	Simulações para o modelo sem replicação viral	28
2.2.2	Simulações para o modelo com replicação viral	31
3	MODELO MULTI-FRACIONÁRIO PARA TERAPIA ONCOLÍTICA COM RESPOSTA IMUNOLÓGICA	37
3.1	Boa colocação de Hadamard	38
3.2	Existência de soluções estacionárias	40
3.2.1	Estabilidade linear para as soluções estacionárias	41
3.2.2	Estabilidade de Lyapunov para as soluções estacionárias	43
3.3	Simulações numéricas	46
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
5	APÊNDICES	57
5.1	Aporte teórico do Cálculo Fracionário	57
5.2	Derivadas Fracionárias Segundo Riemann-Liouville	59
5.3	Derivadas Fracionárias Segundo Caputo	64
5.4	Boa Colocação para PVI's com Derivadas de Ordem Fracionária	67
5.4.1	Existência	68
5.4.2	Unicidade	72
5.4.3	Dependência Contínua dos PVI's com Derivadas de Ordem Fracionária	73
5.5	Uma Comparação entre Riemann-Liouville e Caputo	78
5.6	Uma Breve Consideração sobre o Efeito de Memória	80
5.7	Boa Colocação para PVI's com múltiplas Derivadas de Ordem Fracionária	81
5.8	Conceitos de Estabilidade para Sistemas de Ordem Fracionária	83

LISTA DE FIGURAS

2.1	Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0$ e com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), 1, 1)$, com $\alpha_1(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$	28
2.2	Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0$ e com ordens das derivadas $(1, \alpha_2(j), 1)$, com $\alpha_2(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$	29
2.3	Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0$ e com ordens das derivadas $(1, 1, \alpha_3(j))$, com $\alpha_3(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$	29
2.4	Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0$ e com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), \alpha_2(j), 1)$, com $\alpha_1(j) = \alpha_2(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$	30
2.5	Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0$ e com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), \alpha_2(j), \alpha_3(j))$, com $\alpha_1(j) = \alpha_2(j) = \alpha_3(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$	31
2.6	Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0.04$ e com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), 1, 1)$, com $\alpha_1(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$	32
2.7	Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0.04$ e com ordens das derivadas $(1, \alpha_2(j), 1)$, com $\alpha_2(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$	33
2.8	Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0.04$ e com ordens das derivadas $(1, 1, \alpha_3(j))$, com $\alpha_3(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$	34
2.9	Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0.04$ e com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), \alpha_2(j), 1)$, com $\alpha_1(j) = \alpha_2(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$	35
2.10	Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0.04$ e com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), \alpha_2(j), \alpha_3(j))$, com $\alpha_1(j) = \alpha_2(j) = \alpha_3(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$	35
3.1	Dinâmica do modelo (3.3) com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), 1)$, com $\alpha_1(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$	47
3.2	Dinâmica do modelo (3.3) com ordens das derivadas $(1, \alpha_4(j))$, com $\alpha_4(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$	48
3.3	Dinâmica do modelo (3.3) com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), \alpha_4(j))$, com $\alpha_1(j) = 0, 5 + 0, 05j$, para $j = 0, \dots, 5$	49

1 INTRODUÇÃO

A saúde humana depende de uma complexa cooperação entre milhões de células compreendidas no nosso organismo. Sinais e controles celulares regulam a multiplicação, autodestruição e especialização celular de maneira harmoniosa [3]. O câncer envolve um grupo de doenças genéticas caracterizado pela quebra da harmonia entre a reprodução e renovação celular, resultando em crescimento celular descontrolado ou falhas na apoptose ¹. No primeiro caso, algumas células do corpo se dividem continuamente de maneira anormal e se disseminam pelos tecidos circundantes. Esse processo é frequentemente causado pelo acúmulo de mutações que permitem que as células evitem as regulações normais, como descrito no processo de carcinogênese de múltiplos estágios [9, 61, 64, 65]. Já falhas na apoptose implicam que células antigas ou danificadas persistam quando deveriam ser eliminadas, enquanto novas células são formadas desnecessariamente [25, 29].

O tratamento para câncer é, em geral, personalizado. Ou seja, para cada situação e paciente. O tratamento pode envolver diversas abordagens, como cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal, imunoterapia e terapia viral, veja, por exemplo, [5]. Na cirurgia, quando possível, o tecido afetado pelo câncer é removido por completo. Mesmo assim, não há como saber exatamente se o processo de metástase ² não está em curso. Por isso, comumente, a radioterapia e quimioterapia são empregadas como salvaguardas [5]. A quimioterapia tem por objetivo a redução dos tumores primários, o retardo do crescimento do tumor e a morte das células cancerosas que podem estar espalhadas (metástase) pelo corpo do paciente [5, 25, 29]. A radioterapia tem por objetivo matar as células cancerosas por meio de radiação. Nesse tratamento, as células cancerosas de proliferação rápida são direcionadas, mas a reprodução das células normais é afetada consideravelmente, veja [5]. Ambas as técnicas são amplamente usadas como intervenções pré ou pós-cirúrgicas e possuem muitos efeitos colaterais, debilitando ainda mais o paciente [5, 15, 25, 29].

A dificuldade em tratar o câncer reside no fato de que, por se tratar de uma mutação originada no próprio organismo, o sistema imunológico muitas vezes não o reconhece como uma ameaça. Nesse contexto, a viroterapia oncolítica surge como uma estratégia para induzir o sistema imune a identificar e combater as células tumorais [21, 49]. A viroterapia oncolítica é um tratamento que consiste em introduzir um material genético (DNA ou RNA) nas células, cujos objetivos podem ser variados [21, 61, 65]. Uma das possibilidades é que a viroterapia oncolítica seja usada para substituir genes ausentes ou mutantes por genes saudáveis [61]. Uma segunda abordagem em estudo é a da possibilidade de introdução de genes em tumores, os quais funcionam como bombas, que podem ser ativadas por drogas administradas ao paciente, as quais destroem as células cancerígenas [44, 65]. No entanto, a forma mais comum do tratamento por

¹A apoptose ou morte celular programada, também tratada como suicídio celular, dependem de mecanismos extremamente complexos e sofisticados, envolvendo cascatas de eventos moleculares dependentes de energia. Para detalhes, veja [19].

²A metástase de formação de novos tumores em distintas partes do corpo, devido ao desprendimento de células infectadas do tumor principal carregadas pela circulação sanguínea ou linfática [34].

viroterapia oncolítica é a sua utilização para melhorar a resposta imune ao câncer, aumentando a capacidade das células especializadas de nosso corpo (células T do sistema imunológico, os linfócitos) a combater as células cancerosas, veja por exemplo [62, 49]. Uma das grandes vantagens destas terapias é que os vírus são geneticamente modificados para infectar, replicar e erradicar especificamente células cancerosas sem causar prejuízo às células normais [43].

A comprovação de eficácia de uma terapia inovadora como a viroterapia oncolítica através de testes clínicos implica que uma enormidade de pacientes têm que ser recrutados, agrupados, testados, sem uma prévia da eficácia do tratamento. Esses procedimentos demandam tempo e material humano, além dos gastos com os materiais envolvidos [22, 49, 62, 65], cujos objetivos podem ser frustrantes ao final (a estratégia não funciona). Neste ponto, a modelagem matemática pode se tornar um grande aliado dos experimentos clínicos, haja vista que esta permite que se testem hipóteses, além de gerar uma gama enorme de evidências a “custo zero”, que, combinada a experimentos clínicos, pode impulsionar a pesquisa do câncer [15, 18, 22, 38].

Modelos matemáticos de viroterapia descrevem a dinâmica de interação entre as células tumorais, as partículas virais e a resposta imune através de um sistema de equações diferenciais ordinárias (ODEs). Um dos primeiros trabalhos a descrever um modelo básico de crescimento tumoral sob tratamento de viroterapia foi apresentado em [10]. Este modelo apresenta a interação entre três variáveis de estado: células tumorais não infectadas, células tumorais e vírus livres. Os autores em [67] modificaram este modelo introduzido em [10] em que o modelo proposto leva em consideração as interações tumorais e virais baseado na biologia estabelecida e com contabilização adequada da população livre de vírus. Além disso, o modelo proposto incorpora uma dinâmica em que células infectadas são capazes de infectar diretamente células saudáveis, o que representa uma abordagem distinta em relação a modelos baseados apenas na ação viral. Uma descrição detalhada de tais modelos pode ser encontrada em [35, 42, 48].

No entanto, a presença de vírus estimula o sistema imunológico a combater esse invasor. Portanto, a imunidade não só destrói as células cancerosas infectadas, mas também leva à eliminação de vírus, o que minimiza de forma contra-intuitiva a eficiência da terapia, veja [20, 28, 31, 35, 43]. Assim, diversos modelos matemáticos têm incorporado a resposta imune à dinâmica do sistema, uma vez que esse é um dos principais obstáculos que dificultam a eficácia da terapia viral [2, 20, 28, 33, 41, 46, 56, 63]. Em [63] são propostos modelos que descrevem as interações entre tumores não infectados e infectados células com três respostas imunes: linfócitos T citotóxicos específicos de vírus (CTL), CTL específicos de tumor e respostas de CTL específicos de tumor e de vírus. Em [2], os autores estudaram um modelo matemático que integra a interação entre o sistema imunológico inato e as células tumorais. Em [56], os autores estudaram como as células NK ³ são ativadas pelo microambiente tumoral afeta a terapia viral-oncolítica. Seus resultados mostram que a infecção pelos vírus oncolíticos desempenha papéis importantes na diminuição do tamanho do tumor e na indução da forte resposta das células NK para alcançar a remissão do tumor. Em [33], os autores propuseram um modelo matemático de

³As células NK fornecem respostas rápidas a células infectadas por vírus, células estressadas, células tumorais e outros patógenos intracelulares com base em sinais de vários receptores ativadores e inibitórios.

interações dinâmicas entre células cancerosas, células cancerosas infectadas, vírus oncolíticos e células NK induzidas por vírus. As conclusões dos autores em [33] apontam que as células NK fortemente induzidas matam as células infectadas antes da replicação viral e da lise⁴ celular, reduzindo a população viral e a eficácia da viroterapia oncolítica.

Em [20], os autores discutem dois modelos matemáticos e dois conjuntos de dados experimentais referentes à interação entre células tumorais e terapias virais. Eles concluíram que uma ampla gama de testes numéricos, baseados em modelos matemáticos e alimentados por dados experimentais, pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de terapias mais eficazes. Em [28], os autores compararam os resultados previstos por diferentes modelos matemáticos aos dados de tratamentos por terapias virais oncolíticas. Eles concluíram que os modelos que melhor descrevem os dados são os que consideram as respostas imunes aos modelos. Em [41], os autores analisaram um modelo matemático que descreve a interação entre as células CAR-T, células tumorais e tratamentos por terapias virais. Eles analisaram os efeitos da variação nos regimes de dosagem viral e sua influência no tratamento do câncer. Em [46], os autores se propuseram a estudar as interações dinâmicas entre células tumorais e viroterapia, com foco no aproveitamento da citocina IL-2 para aumentar o recrutamento e ativação de células imunes dentro do microambiente tumoral. Eles aplicaram técnicas de controle ótimo usando o princípio máximo de Pontryagin para minimizar a carga tumoral e determinar o protocolo mais eficaz para o tratamento administrado. Ainda, demonstraram numericamente a capacidade da viroterapia combinada e IL-2 para eliminar tumores.

Muitos dos vírus usados nas terapias gênicas são mutações genéticas de vírus conhecidos, como o vírus T-Vec, criado a partir da modificação do vírus da herpes simples tipo 1, veja [58]. Como tais vírus circulam há muito tempo entre a população, é natural se perguntar o quanto a existência de memória imunológica associada a tais vírus contribui (de forma benéfica ou não) na eficácia do tratamento oncológico com tais vírus. Em [58, 59, 36, 40, 15, 32] os autores propuseram a utilização de derivadas de ordem fracionária para descrever a dinâmica do tratamento tumoral por terapias virais. Em [15] os autores discutem resultados de existência e unicidade para a solução do modelo, enquanto em [58, 59] os autores discutem a estabilidade dos pontos críticos dos modelos propostos. Em [36], os autores analisaram um modelo fracionário com atraso no tempo para a dinâmica de tratamento oncolítico para o câncer e estabeleceram resultados de existência e unicidade para a solução. Em [40, 32], modelos matemáticos envolvendo derivadas de ordem fracionária foram propostos para estudar a dinâmica do câncer de mama.

Parte dos resultados apresentados nesta dissertação foram publicados no periódico *Ciência e Natura*, sob o título *On a mathematical model of the influence of memory on cancer treatment using gene therapy*.

Principais contribuições desta dissertação: Nesta dissertação, apresentamos os efeitos da memória na dinâmica de modelo relacionado ao tratamento do câncer usando um vírus

⁴explicar o que é lise

oncolítico com derivadas de ordem multi-fracionária do tipo Caputo [14]. Ou seja, diferentemente do que foi proposto em [58, 59], assumimos que cada equação do sistema possui um nível distinto de memória, isto é, ordens distintas de derivadas. Acreditamos que esta extensão dos resultados obtidos por [58, 59] permite avaliar diferentes efeitos de memória, os quais incluem vírus previamente treinados para atacar as células cancerosas. Além disso, a maneira como a dinâmica fracionária é proposta em [58, 59] implica que as soluções de estabilidade do sistema dinâmico, que descreve a interação entre as células cancerosas e o vírus oncolítico, são as mesmas que a dinâmica de ordem inteira, ou seja, independem da ordem das derivadas. Na variação do modelo que analisamos nesta iteração, as soluções estacionárias (bem como toda a dinâmica) são obtidas de forma a depender da ordem das derivadas.

Adotamos uma abordagem similar, a do estudo de um modelo cuja dinâmica é dada por derivadas de ordem multi-fracionária, para o modelo proposto em [56], em que a dinâmica das células cancerosas, da terapia viral e das células *Natural Killer* no microambiente tumoral afetam a viroterapia oncolítica. Mostramos como a dinâmica fracionária afeta as soluções de estabilidade para o modelo, bem como os resultados de estabilidade.

Ainda, para ambos os modelos estudados nesta dissertação, provamos resultados de existência, unicidade, positividade, dependência contínua da solução com relação aos dados iniciais, aos parâmetros do modelo e das ordens das derivadas e a estabilidade linear e de Lyapunov do modelo.

1.1 Divisão Esquemática do Trabalho

As principais contribuições deste trabalho para potenciais aplicações em testes clínicos consistem na análise de dois modelos matemáticos: o primeiro descreve a dinâmica do tratamento do câncer por meio de viroterapia oncolítica, considerando a hipótese de que as quantidades envolvidas no sistema apresentam distintos efeitos de memória, em especial a memória imunológica; o segundo modelo visa investigar a influência da memória no comportamento de células *Natural Killer*.

No capítulo 2, apresentamos a versão multi-fracionária do modelo estudado em [58, 59] que é apresentada. Do ponto de vista teórico, provamos que o modelo proposto possui uma única solução, que depende continuamente dos dados iniciais, dos parâmetros e da quantidade de memória - ou seja, é bem posto no sentido de Hadamard - e mostramos resultados de estabilidade do sistema. Apresentamos diversos cenários simulados, em termos das ordens das derivadas, os quais caracterizam a existência de memória tanto das células cancerosas quanto do vírus utilizado no tratamento oncológico, conforme discutimos na Seção 2.2. Os resultados analíticos e numéricos mostram não apenas que a estabilidade do modelo com derivadas fracionárias difere daquela do modelo com derivadas de ordem inteira, como também indicam que o melhor cenário ocorre quando há memória, tanto das células quanto do vírus. Portanto, uma das linhas de investigação que sugerimos é a introdução de memória prévia em pessoas com

histórico hereditário de câncer. Resultados mais robustos nesse sentido serão apresentados em contribuições futuras.

No Capítulo 3, apresentamos um segundo modelo para a dinâmica do tratamento do câncer com viroterapia oncolítica. Estudamos resultados de estabilidade e simulações numéricas para o modelo multi-fracionário. Além disso, analisamos o efeito da memória em células *Natural Killer*

No Capítulo 4, sintetizamos as principais contribuições da dissertação, discutindo as limitações dos modelos e análises realizadas, e propondo direções para pesquisas futuras. Apresentamos um resumo dos resultados teóricos e numéricos obtidos, destacando o papel da memória imunológica e celular na dinâmica do tratamento. Também discutimos as implicações práticas desses resultados para o planejamento de ensaios clínicos e o desenvolvimento de vírus oncolíticos “bem-treinados”.

No Apêndice 5, enunciamos as definições e resultados conhecidos sobre o cálculo de ordem fracionária que serão usados ao longo da dissertação. Nosso objetivo é tornar o trabalho o mais autocontido possível.

2 MODELO MULTI-FRACIONÁRIO PARA TERAPIA ONCOLÍTICA

Neste capítulo, reinterpretemos o modelo apresentado por [63] e estudado em [58, 59] para uma dinâmica multi-fracionária para o tratamento do câncer com terapias virais.

Assuma que $x(t)$ e $y(t)$ representem as quantidades de células do tumor não infectadas e infectadas pelos vírus, cujas partículas virais são representadas por $v(t)$, para $t \geq 0$. Portanto, a quantidade de células cancerosas a cada instante de tempo $t \geq 0$ é dada por $x(t) + y(t)$.

No início, as células cancerosas se dividem rapidamente, indicando um crescimento exponencial enquanto a densidade das células tumorais é pequena. No entanto, se isso se prolongasse muito, o tumor atingiria tamanhos maiores do que os recursos disponíveis. Dessa forma, a modelagem do crescimento deve conter um termo de diminuição, veja por exemplo, [64], indicando que a dinâmica deve refletir um crescimento logístico.

A dinâmica proposta por [64] é dada por

$$\begin{cases} Dx(t) = rx(t) \left(1 - \frac{x(t) + y(t)}{\omega}\right) - dx(t) - \beta x(t)v(t), \\ Dy(t) = \beta x(t)v(t) - (d + a)y(t), \\ Dv(t) = ky(t) - \mu v(t), \end{cases} \quad (2.1)$$

onde D é o operador de derivação d/dt . O modelo (2.1) é considerado com as seguintes condições iniciais

$$x(0) = x_0 \geq 0, y(0) = y_0 \geq 0, v(0) = v_0 \geq 0. \quad (2.2)$$

O modelo 2.1 descreve um desenvolvimento do crescimento tumoral de uma população que recebeu o material genético (ou vírus) ao longo do tempo. A introdução do vírus no sistema corresponde ao tratamento. No modelo (2.1), as células cancerosas crescem a uma taxa fixa r . O crescimento das células cancerosas é dependente da densidade e limitado por ω , que é a capacidade de suporte da quantidade total de células cancerosas. β descreve a eficácia do processo, incluindo a taxa em que as partículas virais encontram células não infectadas, a taxa de entrada do vírus e a taxa de infecção bem-sucedida. As células cancerosas infectadas possuem uma taxa de mortalidade, que é composta pela soma da taxa de morte natural d com a taxa de morte infectada por vírus a . Logo, o tempo médio de vida de uma célula infectada é $1/(d + a)$. k é a taxa de reprodução de vírus pelas células infectadas e $k/(d + a)$ é a quantidade total de partículas virais que são produzidas a partir de uma célula infectada. Por fim, μ é a taxa de decaimento do vírus.

Diferente do que acontece em problemas de epidemiologia clássicos [4], nesse modelo o uso de EDF distintas para cada linha do sistema é plausível, pois a população total de células e vírus não necessariamente é constante.

O objetivo da terapia deve ser reduzir essa população a níveis baixos. Caso esse nível fique abaixo de um determinado limiar no modelo, a população tumoral pode ser assumida como extinta.

2.1 Modelo de terapia oncolítica com memórias distintas

Nesta dissertação, assumimos que cada uma das quantidades de interesse, a saber $x(t)$, $y(t)$, $v(t)$ possuem memória eventualmente distintas. Por isso, analisamos uma variação multifracionária do modelo proposto por [64] para a dinâmica tumoral com tratamento viral dada por

$$\begin{aligned} D^{\alpha_1}x(t) &= r^{\alpha_1}x(t) \left(1 - \frac{x(t) + y(t)}{\omega}\right) - d^{\alpha_1}x(t) - \beta^{\alpha_1}x(t)v(t) \\ D^{\alpha_2}y(t) &= \beta^{\alpha_2}x(t)v(t) - (d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})y(t) \\ D^{\alpha_3}v(t) &= k^{\alpha_3}y(t) - \mu^{\alpha_3}v(t) \end{aligned} \quad (2.3)$$

com as condições iniciais dadas por (2.2). No modelo (2.3), D^{α_j} é o operador derivada fracionária de Caputo de ordem $\alpha_j \in [0, 1]$, para $j = 1, 2, 3$. Os parâmetros no modelo (2.3) estão elevados às potências das respectivas ordens $\alpha_j \in [0, 1]$, para $j = 1, 2, 3$, de forma a manter a escala temporal da dinâmica [14].

O modelo (2.3) foi estudado por [58, 59] no caso em que $\alpha = \alpha_j$, onde os parâmetros não são elevados à ordem das derivadas. Os autores em [58, 59] optaram por usar um operador diferencial de Caputo do tipo $\tau^\alpha D^\alpha$, para τ uma constante, para manter a escala temporal da dinâmica do modelo. É importante salientar que a opção de utilizar o operador de derivadas fracionárias adotadas pelos autores em [58, 59] resulta que, por exemplo, as soluções estacionárias para o modelo (2.3) coincidam com as soluções estacionárias para o modelo com dinâmica de ordem inteira (2.1).

Nas subseções que seguem, mostramos a boa colocação e resultados a respeito da estabilidade das soluções estacionárias para o modelo (2.3). Em particular, diferentemente do que foi concluído em [58, 59], a estabilidade do modelo (2.3) depende das ordens das derivadas.

2.1.1 Boa colocação de Hadamard

Nesta subseção apresentamos resultados de boa colocação no sentido de Hadamard, isto é, existência, unicidade e dependência contínua de uma solução para o modelo (2.3), dos dados iniciais (2.2), dos parâmetros e da ordem das derivadas $\alpha_j \in [0, 1]$, para $j = 1, 2, 3$, respectivamente. Também mostramos a permanência da solução no semi-plano não negativo, o qual é necessário para a aplicação que se está trabalhando.

Seja $U(t) = (x(t), y(t), v(t))^T$ o vetor que representa uma possível solução para o modelo (2.3). O primeiro resultado auxiliar nesta direção é o seguinte lema.

Lema 2.1. *Seja $F(t, U(t))$ a função vetorial que representa o lado direito do modelo (2.3). Então $F(t, U(t))$ é contínua com relação a t e Lipschitz contínua com relação a $U(t)$, para $t \in [0, T]$, qualquer que seja $T > 0$.*

Demonstração. Como cada linha do modelo (2.3) é composta por somas e produtos de funções contínuas, segue que $F(t, U(t))$ é contínua com relação a $t \in [0, T]$. Ainda, a matriz Jacobiana do modelo (2.3) é dada por

$$J(t, U(t)) = \begin{bmatrix} r^{\alpha_1}(1 - (2x(t) + y(t))/\omega) - d^{\alpha_1} - \beta^{\alpha_1}v(t) & -r^{\alpha_1}x(t)/\omega & -\beta^{\alpha_1}x(t) \\ \beta^{\alpha_2}v(t) & -(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2}) & \beta^{\alpha_2}x(t) \\ 0 & k^{\alpha_3} & -\mu^{\alpha_3} \end{bmatrix} \quad (2.4)$$

Como cada coordenada de $J(t, U(t))$ é contínua, segue do Teorema de Weierstrass [37] que existe uma constante $M > 0$ e independente de $t \in [0, T]$ e de $U(t)$, tal que $\|J(t, U(t))(t)\| \leq M$. Assim, o Teorema do Valor Médio [37] garante que existe

$$\|F(t, U(t)) - F(t, \tilde{U}(t))\| \leq \|J(t, \hat{U}(t))(t)\| \|U(t) - \tilde{U}(t)\| \leq M \|U(t) - \tilde{U}(t)\|,$$

e assim, a Lipschitz continuidade de $F(t, U(t))$. $\square$

A boa colocação do modelo (2.3) com condições iniciais (2.2) é dada pelo próximo teorema.

Teorema 2.2. *Assuma que as hipóteses do Lema 2.1 sejam verdadeiras. Então existe uma única solução contínua $U(t)$ para o modelo (2.3)-(2.2), para todo $t \in [0, T]$. Tal solução depende continuamente dos dados iniciais (2.2), dos parâmetros do modelo e das ordens das derivadas $\alpha_j \in]0, 1]$.*

Demonstração. O Lema 2.1 garante que as hipóteses dos Teoremas 8.7 - 8.11 em [14] são satisfeitas. Tais resultados implicam na existência de uma única solução $U \in C[0, T]$ para o modelo (2.3)-(2.2), que depende continuamente dos dados iniciais, dos parâmetros e ordens das derivadas. $\square$

O próximo resultado garante a consistência de $U(t)$ para o modelo (2.3)-(2.2), no sentido de que, todas as componentes de $U(t)$ permanecem não negativas, como a aplicação sugere. Para tal, defina a região

$$\Omega_+ := \{U(t) := (x(t), y(t), v(t))^T : \text{todas as componentes de } U(t) \text{ são não negativas}\}.$$

. Seguimos os argumentos apresentados em [17] para provar que Ω_+ é uma região invariante, isto é, se $U(t=0) \in \Omega_+$ então $U(t) \in \Omega_+$, qualquer que seja $t \in [0, T]$.

Proposição 2.3. *Considere o modelo (2.3), como apresentado nesta dissertação. Então o conjunto Ω_+ é um conjunto invariante positivo para uma solução do modelo (2.3)-(2.2).*

Demonstração. Denote por H_+^j o conjunto cuja j -ésima coordenada ¹ pertence a Ω_+ , para $j = 1, 2, 3$. Então, o campo vetorial relativo ao modelo (2.3) restrito a H_+^j tem a forma

$$\begin{aligned} f_1(x(t), y(t), v(t)) &= (r^{\alpha_1}x(t)(1 - x(t)/\omega) - d^{\alpha_1}x(t), 0, 0) \\ f_2(x(t), y(t), v(t)) &= (0, -(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2}), 0), \\ f_3(x(t), y(t), v(t)) &= (0, 0, -\mu^{\alpha_3}). \end{aligned}$$

Usando as propriedades da transformada de Laplace aplicada ao cálculo fracionário e a definição da função de Mittag-Leffler (veja [14, 17]), obtemos que, sobre H_+^j ,

$$(x(t), 0, 0) = (t^{\alpha_1}E_{\alpha_1, \alpha_1+1}(r^{\alpha_1}t^{\alpha_1})x(0) + E_{\alpha_1, 1}(-d^{\alpha_1}t^{\alpha_1})x(0), 0, 0) \quad (2.5)$$

$$(0, y(t), 0) = (0, E_{\alpha_2, 1}(-(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})t^{\alpha_2})y(0), 0) \quad (2.6)$$

$$(0, 0, v(t)) = (0, 0, E_{\alpha_3, 1}(-\mu^{\alpha_3}t^{\alpha_3})v(0)). \quad (2.7)$$

permanece em H_+^j , haja visto que as condições iniciais (2.2) pertencem a H_+^j . Desta forma, H_+^j é um conjunto positivamente invariante.

Resta mostrar que a solução $U(t) \in \Omega_+$. Suponha por contradição que isso não acontece. Ou seja, que alguma das coordenadas de $U(t)$ não está em Ω_+ , para algum $t_* \in [0, T]$. Pela continuidade de $F(t, U(t))$ com relação a t dada pelo Lema 2.1, deve existir um intervalo em torno de t_* tal que, pelo menos uma das coordenadas de $U(t)$ não pertence a Ω_+ , nesse intervalo. Assuma que isso acontece para a primeira das coordenadas (caso aconteça com as demais o argumento é análogo). Como $x(0) > 0$ e pela continuidade de $x(\cdot)$, com relação a t , deve existir um $\hat{t} > 0$, tal que $x(\hat{t}) = 0$. Ainda podemos assumir que t^* é suficientemente próximo de $\hat{t}$ e assim, $x(t^*) < x(\hat{t})$. Por outro lado, segue de (3.6) que $D^{\alpha_1}x(t)|_{t=\hat{t}} \geq 0$. Portanto, o Teorema do Valor Médio para derivadas de ordem não inteira [45] implica que $x(t^*) - x(\hat{t}) \geq 0$, para t^* suficientemente próximo de $\hat{t}$. Uma contradição. De forma totalmente análoga, os argumentos acima podem ser replicados para as outras coordenadas da solução $U(t)$. Assim, $U(t) \in \Omega_+$, para todo $t \geq 0$. $\square$

2.1.2 Existência de soluções estacionárias para o modelo de terapia oncolítica

Nesta seção, apresentamos a análise de existência de soluções estacionárias do modelo de terapia oncolítica com derivadas de ordem multi-facionária (2.3). Nas seções subsequentes, estudamos a estabilidade de tais soluções. Neste sentido, o primeiro resultado nesta direção é o de estabelecer a existência de soluções estacionárias para o modelo, dada a seguir.

Proposição 2.4. $E_1 = (0; 0; 0)$ é uma solução estacionária do modelo (2.3) livre de células infectadas.

¹Por exemplo, $H_+^1 := \{(x(t), 0, 0) : x(t) \geq 0\}$.

Assuma que os parâmetros e as ordens das derivadas no modelo (2.3) sejam tais que $r^{\alpha_1} \geq d^{\alpha_1}$ e $\omega\beta^{\alpha_2}k^{\alpha_3}(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1}) \geq r^{\alpha_1}\mu^{\alpha_3}(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})$. Então, as soluções estacionárias não negativas para o modelo (2.3) são dadas por

$$E_2 = \left(\frac{\omega(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1})}{r^{\alpha_1}}; 0; 0 \right), \quad E_3 = (x_1; y_1; v_1), \quad (2.8)$$

$$\text{onde } x_1 = \frac{\mu^{\alpha_3}(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})}{\beta^{\alpha_2}k^{\alpha_3}}, \quad y_1 = \frac{\mu^{\alpha_3}[\omega\beta^{\alpha_2}k^{\alpha_3}(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1}) - r^{\alpha_1}\mu^{\alpha_3}(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})]}{\beta^{\alpha_2}k^{\alpha_3}(r^{\alpha_1}\mu^{\alpha_3} + \omega\beta^{\alpha_1}k^{\alpha_3})} \text{ e } v_1 = \frac{k^{\alpha_3}}{\mu^{\alpha_3}}y_1.$$

Demonstração. Como o operador de derivadas fracionárias no modelo (2.3) é o operador de Caputo [14], segue que as soluções estacionárias devem satisfazer $D^{\alpha_1}x(t) = D^{\alpha_2}y(t) = D^{\alpha_3}v(t) = 0$. Segue do modelo (2.3) que, equivalentemente, as soluções estacionárias $(x, y, z)^T$ (se existirem), devem satisfazer

$$0 = r^{\alpha_1}x \left(1 - \frac{x+y}{w} \right) - d^{\alpha_1}x - \beta^{\alpha_1}xv \quad (2.9)$$

$$0 = \beta^{\alpha_2}xv - (d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})y \quad (2.10)$$

$$0 = k^{\alpha_3}y - \mu^{\alpha_3}v. \quad (2.11)$$

Da terceira equação em (2.9), segue que

$$v = \left(\frac{k}{u} \right)^{\alpha_3} y. \quad (2.12)$$

Substituindo v em (2.12) nas duas primeiras equações em (2.9) obtemos

$$0 = x \left[r^{\alpha_1} \left(1 - \frac{x+y}{w} \right) - d^{\alpha_1} - \beta^{\alpha_1} \left(\frac{k}{u} \right)^{\alpha_3} y \right] \quad (2.13)$$

$$0 = y \left[\beta^{\alpha_2} \left(\frac{k}{u} \right)^{\alpha_3} x - (d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2}) \right]. \quad (2.14)$$

Da segunda equação em (2.13) temos que as soluções estacionárias devem satisfazer $y = 0$ ou

$$0 = \beta^{\alpha_2} \left(\frac{k}{u} \right)^{\alpha_3} x - (d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2}) \Rightarrow x = \frac{\mu^{\alpha_3}(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})}{\beta^{\alpha_2}k^{\alpha_3}}. \quad (2.15)$$

Considerando $y = 0$, segue de (2.12) que $v = 0$. Ainda, da primeira equação em (2.13) que $x = 0$ ou,

$$0 = r^{\alpha_1} \left(1 - \frac{x}{w} \right) - d^{\alpha_1} \Rightarrow x = \frac{(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1})w}{r^{\alpha_1}}. \quad (2.16)$$

Juntando os resultados acima para $y = 0$ e (2.9), obtemos as soluções estacionárias E_1 e E_2 , como enunciado no Lema.

Por outro lado, de (2.15) substituído na primeira equação em que (2.13), segue que $y = y_1$, como anunciado no Lema. Consequentemente, a solução estacionária é dada por E_3 , como enunciado. $\square$

2.1.3 Estabilidade linear para as soluções estacionárias

Nesta seção, verificamos alguns resultados de estabilidade para as soluções estacionárias para o modelo (2.3) utilizando a teoria linear [14]. Para tal, vamos usar o seguinte resultado.

Teorema 2.5. *Sejam λ_i , $i = 1, 2$ e 3 as raízes da equação polinomial característica (auto-valores) associada à matriz Jacobiana (2.4) do modelo (2.3), aplicada a alguma solução estacionária. Se $|\arg \lambda_i| > \min_{j=1,2,3}(\alpha_j)\pi/2$, para todo $i = 1, 2, 3$, então a referida solução estacionária do modelo é assintoticamente estável. Analogamente, se λ é real, então é necessário que esse seja negativo para as premissas acima serem verdadeiras.*

O próximo resultado determina a estabilidade das soluções estacionárias do modelo (2.3).

Teorema 2.6. *Considere as soluções estacionárias E_i , para $i = 1, 2, 3$ do modelo (2.3), dados no Lema 2.4. Sejam $b = (\mu^{\alpha_3} + M + N)$, $c = (\mu^{\alpha_3}M + MN + M\beta^{\alpha_2}v_1)$, $d = (\mu^{\alpha_3}M\beta^{\alpha_2}v_1 + \mu^{\alpha_3}N\beta^{\alpha_1}v_1)$, $p = c - \frac{b^2}{3}$, $q = d - \frac{bc}{3} + \frac{2b^3}{27}$, $\Delta_3 = \left(\frac{q}{2}\right)^2 + \left(\frac{p}{3}\right)^3$ e $z_1 = -\frac{b}{3a} + \sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\Delta_3}} + \sqrt[3]{-\frac{q}{2} - \sqrt{-\frac{q}{2} + \sqrt{\Delta_3}}}$. Então temos que:*

- i) E_1 é assintoticamente estável se $r^{\alpha_1} < d^{\alpha_1}$.
- ii) E_2 é assintoticamente estável se $w < \frac{4(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})\mu^{\alpha_3}}{k^{\alpha_2}\beta^{\alpha_2}(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1})}$.
- iii) E_3 é assintoticamente estável se $\frac{-b^3}{27} < q < \frac{16b^2}{27}$ ou

$$\max \left\{ \frac{3}{2} \sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\Delta_3}} + \sqrt[3]{-\frac{q}{2} - \sqrt{\Delta_3}}; \frac{3}{2} w \sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\Delta_3}} + \frac{3}{2} \bar{w} \sqrt[3]{-\frac{q}{2} - \sqrt{\Delta_3}}; \frac{3}{2} \bar{w} \sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\Delta_3}} + \frac{3}{2} w \sqrt[3]{-\frac{q}{2} - \sqrt{\Delta_3}} \right\} < b, \quad (2.17)$$

ou

$$\left\| \frac{2}{\pi} \tan \left(\frac{3\sqrt{3}\|z_1\|}{3z_1 + 2b} \right) \right\| < \min\{\alpha_i\}; \quad i = 1, 2, 3. \quad (2.18)$$

Demonstração. Primeiramente, note que as restrições nos parâmetros apresentado no Lema 2.4 fazem com que as soluções estacionárias $E_i \in \Omega_+$, para qualquer que seja $i = 1, 2, 3$. No que segue, denotamos por $J(E_i)$, a matriz jacobiana do modelo (2.3) aplicada a solução estacionária E_i , para $i = 1, 2, 3$, respectivamente.

Segue de (2.4) e de (2.8) que

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1} & 0 & 0 \\ 0 & -(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2}) & 0 \\ 0 & k^{\alpha_3} & -\mu^{\alpha_3} \end{bmatrix}. \quad (2.19)$$

Como $J(E_1)$ é uma matriz triangular inferior, os autovalores associados a $J(E_1)$ são os elementos da diagonal. Portanto os autovalores são dados respectivamente por

$$\lambda_1^1 = r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1}, \quad \lambda_1^2 = -(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2}), \quad \lambda_1^3 = -\mu^{\alpha_3}.$$

Portanto, segue das hipóteses do item i) que todos são reais e negativos. Assim, o Teorema 2.5 implica que E_1 é assintoticamente estável.

De maneira similar, de (2.4) e (2.8) obtemos que

$$J(E_2) = \begin{bmatrix} -r^{\alpha_1} + d^{\alpha_1} & -r^{\alpha_1} + d^{\alpha_1} & -\beta^{\alpha_1} \frac{\omega(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1})}{r^{\alpha_1}} \\ 0 & -(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2}) & \beta^{\alpha_2} \frac{\omega(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1})}{r^{\alpha_1}} \\ 0 & k^{\alpha_3} & -\mu^{\alpha_3} \end{bmatrix}. \quad (2.20)$$

Segue disso que o polinômio característico associado a $J(E_2)$ é dado por

$$p_2(\lambda) = [\lambda - (d^{\alpha_1} - r^{\alpha_1})][\lambda^2 + (d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2} + \mu^{\alpha_3})\lambda + (d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})\mu^{\alpha_3} - k^{\alpha_3}\beta^{\alpha_2}\omega(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1})/r^{\alpha_1}].$$

Note que as raízes de p_2 são

$$\begin{aligned} \lambda_2^1 &= d^{\alpha_1} - r^{\alpha_1} \\ \lambda_2^2 &= \frac{-(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2} + \mu^{\alpha_3}) - \sqrt{\Delta_2}}{2}, \\ \lambda_2^3 &= \frac{-(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2} + \mu^{\alpha_3}) + \sqrt{\Delta_2}}{2}, \end{aligned}$$

em que $\Delta_2 = (d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2} + \mu^{\alpha_3})^2 - 4[(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})\mu^{\alpha_3} - k^{\alpha_3}\beta^{\alpha_2}\omega(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1})/r^{\alpha_1}]$.

Como λ_2^1 é real, para que $\lambda_2^1 < 0$ é necessário que $r^{\alpha_1} > d^{\alpha_1}$.

A análise dos demais autovalores serão feitas a seguir.

Caso 1: $\Delta_2 \leq 0$ não faz sentido. De fato, note que

$$\begin{aligned} \Delta_2 \leq 0 &\Leftrightarrow (d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2} + \mu^{\alpha_3})^2 - 4[(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})\mu^{\alpha_3} - k^{\alpha_3}\beta^{\alpha_2}\omega(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1})/r^{\alpha_1}] \leq 0 \\ &\Leftrightarrow w \leq -\frac{(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2} - \mu^{\alpha_3})^2 r^{\alpha_1}}{k^{\alpha_3}\beta^{\alpha_2}(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1})}. \end{aligned} \quad (2.21)$$

Como $r^{\alpha_1} > d^{\alpha_1}$ a capacidade de suporte w seria negativo, o que não pode acontecer.

Caso 2: $\Delta_2 \geq 0$.

Neste caso, λ_2^2 e λ_2^3 são reais e $\lambda_2^2 < 0$. Segue do Teorema 2.5 que E_2 é assintoticamente estável se $\lambda_2^3 < 0$. Para que isso aconteça é necessário que

$$(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2} + \mu^{\alpha_3}) > \sqrt{\Delta_2}. \quad (2.22)$$

Elevando ao quadrado os dois lados de (2.22) e juntados os termos apropriadamente, obtemos que

$$w < \frac{4(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})\mu^{\alpha_3}}{k^{\alpha_2}\beta^{\alpha_2}(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1})}, \quad (2.23)$$

como enunciado no item ii) do Teorema.

Por fim, analisamos a estabilidade de E_3 . Para tal, segue de (2.4) e de (2.8) que

$$J(E_3) = \begin{bmatrix} -\frac{r^{\alpha_1}\mu^{\alpha_3}(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})}{\beta^{\alpha_2}k^{\alpha_3}\omega} & -\frac{r^{\alpha_1}\mu^{\alpha_3}(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})}{\omega\beta^{\alpha_2}k^{\alpha_3}} & -\frac{\beta^{\alpha_1}\mu^{\alpha_3}(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})}{\frac{\beta^{\alpha_2}k^{\alpha_3}}{\mu^{\alpha_3}(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})}} \\ a_{21} & -(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2}) & \frac{k^{\alpha_3}}{-\mu^{\alpha_3}} \\ 0 & k^{\alpha_3} & -\mu^{\alpha_3} \end{bmatrix} \quad (2.24)$$

onde $a_{21} = \frac{\omega\beta^{\alpha_2}k^{\alpha_3}(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1}) - r^{\alpha_1}\mu^{\alpha_3}(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})}{r^{\alpha_1}\mu^{\alpha_3} + \omega\beta^{\alpha_1}k^{\alpha_3}}$

Note que o polinômio característico associado a $J(E_3)$ é dado por

$$p_3(\lambda) = -k^{\alpha_3} \left[\left(-\frac{r^{\alpha_1}x_1}{\omega} - \lambda \right) (\beta^{\alpha_2}x_1) - (-\beta^{\alpha_1}x_1)(-\beta^{\alpha_2}v_1) \right] \\ + (-\mu^{\alpha_3} - \lambda) \left[\left(-\frac{r^{\alpha_1}x_1}{\omega} - \lambda \right) (-(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})) - \lambda \right] - \left(-\frac{r^{\alpha_1}x_1}{\omega} \right) (\beta^{\alpha_2}v_1),$$

ou ainda, utilizando a notação das hipóteses do item iii), o polinômio característico pode ser reescrito como

$$p_3(\lambda) = a\lambda^3 + b\lambda^2 + c\lambda + d. \quad (2.25)$$

No que segue, utilizamos o método de Cardano [66] para encontrar as raízes do polinômio cúbico (2.25). Assim como em [66], fizemos a substituição $\lambda = x - \frac{b}{3}$ para eliminar o termo $b\lambda^2$ de (2.25), resultando em

$$x^3 + px + q = 0, \quad (2.26)$$

onde p e q são dados nas hipóteses do Teorema. Ainda, seguem dos resultados em [66] que o discriminante do polinômio cúbico reduzido (2.26) é dado por

$$\Delta_3 = \left(\frac{q}{2} \right)^2 + \left(\frac{p}{3} \right)^3$$

Segue que as raízes do polinômio (2.26) são dadas pelas fórmulas de Cardano-Tartaglia [66]

$$\begin{aligned} z_1 &= -\frac{b}{3a} + \sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}}} + \sqrt[3]{-\frac{q}{2} - \sqrt{\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}}} \\ z_2 &= -\frac{b}{3a} + \left(-\frac{1}{2} + i\frac{\sqrt{3}}{2}\right) \sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}}} + \left(-\frac{1}{2} - i\frac{\sqrt{3}}{2}\right) \sqrt[3]{-\frac{q}{2} - \sqrt{\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}}}; \\ z_3 &= -\frac{b}{3a} + \left(-\frac{1}{2} - i\frac{\sqrt{3}}{2}\right) \sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}}} + \left(-\frac{1}{2} + i\frac{\sqrt{3}}{2}\right) \sqrt[3]{-\frac{q}{2} - \sqrt{\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}}}. \end{aligned} \quad (2.27)$$

Caso $\Delta_3 = 0$, segue de (2.27) que $z_2 = z_3$ e, conseqüentemente, $\lambda_i = z_i - \frac{b}{3}$, para $i = 1, 2, 3$, o resulta em

$$\lambda_1 = \frac{-b}{3} - 2\sqrt[3]{\frac{-q}{2}}; \quad (2.28)$$

$$\lambda_2 = \lambda_3 = \frac{-b}{3} - \sqrt[3]{\frac{-q}{2}}. \quad (2.29)$$

Neste caso, todas as raízes são reais. Para que as raízes sejam negativas, de acordo com o Teorema 2.5 é necessário que

$$\frac{-b^3}{27} < q < \frac{16b^2}{27}, \quad (2.30)$$

como enunciado no item iii).

Caso $\Delta_3 < 0$, o polinômio característico reduzido (2.26) terá três raízes reais distintas, dadas por (2.27) como

$$\lambda_1 = \frac{-2b}{3} + \sqrt[3]{\frac{-q}{2} + \sqrt{\Delta_3}} + \sqrt[3]{\frac{-q}{2} - \sqrt{\Delta_3}}; \quad (2.31)$$

$$\lambda_2 = -\frac{b}{3a} + w\sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\Delta_3}} + \bar{w}\sqrt[3]{-\frac{q}{2} - \sqrt{\Delta_3}}; \quad (2.32)$$

$$z_3 = -\frac{b}{3a} + \bar{w}\sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\Delta_3}} + w\sqrt[3]{-\frac{q}{2} - \sqrt{\Delta_3}}. \quad (2.33)$$

Para que essas raízes sejam negativas, de acordo com o Teorema 2.5 é necessário que

$$\begin{aligned} \max \left\{ \frac{3}{2}\sqrt[3]{\frac{-q}{2} + \sqrt{\Delta_3}} + \sqrt[3]{\frac{-q}{2} - \sqrt{\Delta_3}}; \frac{3}{2}w\sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\Delta_3}} + \frac{3}{2}\bar{w}\sqrt[3]{-\frac{q}{2} - \sqrt{\Delta_3}}; \right. \\ \left. \frac{3}{2}\bar{w}\sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\Delta_3}} + \frac{3}{2}w\sqrt[3]{-\frac{q}{2} - \sqrt{\Delta_3}} \right\} < b, \end{aligned} \quad (2.34)$$

como enunciado no item iii) do Teorema.

Resta analisar o caso $\Delta_3 > 0$. Neste caso, temos uma raiz real e duas raízes complexas

(conjugadas), dadas por

$$\lambda_1 = z_1 - \frac{b}{3}; \quad \lambda_2 = \frac{-z_1}{2} - \frac{b}{3} + i\frac{\sqrt{3}}{2}\|z_1\|. \quad \lambda_3 = \overline{\lambda_2}. \quad (2.35)$$

Afirmção 1: $\lambda_1 < 0$.

De fato, como $a = 1$, $d > 0$ o polinômio $p(\lambda)$ dado em (2.25) tem uma raiz real e negativa, a saber, λ_1 .

Assim, basta analisar o que vai acontecer com os outros dois autovalores. Segue do Teorema 2.5 que, ou $Re(\lambda_2) = Re(\lambda_3) < 0$ ou o $\arg |\lambda_2| > \frac{\pi}{2} \max\{\alpha_i\}$ e $\arg |\lambda_3| > \frac{\pi}{2} \max\{\alpha_i\}$ para $i = 1, 2, 3$, para termos estabilidade.

Para que a parte real ser negativa dos autovalores em (2.35) é necessário que $\frac{-3z_1}{2} < b$, como estabelecido nas hipóteses do item iii).

Como ainda podemos ter estabilidade no caso em que os autovalores em (2.35) sejam complexos, de acordo com o Teorema 2.5, bastando para tal que

$$\left\| \frac{2}{\pi} \tan \left(\frac{3\sqrt{3}\|z_1\|}{3z_1 + 2b} \right) \right\| < \max\{\alpha_i\}; \quad i = 1, 2, 3, \quad (2.36)$$

como enunciado anteriormente no item iii) do Teorema. Isso conclui a demonstração. $\square$

2.1.4 Estabilidade pelo método de Lyapunov

Nesta seção, estudamos a estabilidade do sistema (2.3) utilizando resultados recentes da teoria de estabilidade para sistemas de equações diferenciais multi-fracionárias a partir dos resultados apresentados em [23].

Para tal, vamos considerar o modelo (2.3) escrito na forma

$$D^\alpha u(t) = Au(t) + g(t, u(t)), \quad (2.37)$$

onde a matriz

$$A = \begin{bmatrix} d^{\alpha_1} - r^{\alpha_1} & 0 & 0 \\ 0 & -(d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2}) & 0 \\ 0 & 0 & -\mu^{\alpha_3} \end{bmatrix} \quad (2.38)$$

e

$$g(t, u(t)) = \begin{bmatrix} r^{\alpha_1} x(t) \left(2 - \frac{x(t)+y(t)}{w} \right) - \beta^{\alpha_1} x(t)v(t) - 2d^{\alpha_1} x(t) \\ \beta^{\alpha_2} x(t)v(t) \\ k^{\alpha_3} y(t) \end{bmatrix}, \quad (2.39)$$

são, respectivamente, a parte linear e não-linear (escolhidas de maneira apropriada) do modelo (2.3), $u(t) = (x(t), y(t), v(t))^T$ é a única solução do modelo (2.3) (garantidas pelo Teorema 2.2) e $D^\alpha U(t)$ é uma notação condensada para o operador $(D^{\alpha_1}x(t), D^{\alpha_2}y(t), D^{\alpha_3}v(t))^T$, para $\alpha_j \in]0, 1]$, para $j = 1, 2, 3$, respectivamente.

Os próximos teoremas são retirados de [23] e que serão apresentados sem demonstração, os quais garantem a condição de estabilidade de Lyapunov para um sistema como em (2.37) com multi-ordens das derivadas $\hat{\alpha}$.

Teorema 2.1.1. [23, Teorema 3.1] *Seja $g(t, u(t))$ uma função contínua com relação a t e globalmente Lipschitz no seu segundo argumento com constante de Lipschitz L , tal que $g(t, 0) = 0$. Seja onde $\alpha = (\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3)$ um multi-índice, com $0, \alpha_i \leq 1$. Se*

$$L < (\|(s^\alpha I - A)^{-1}\|_1)^{-1} < \infty, \quad (2.40)$$

então $U = (0, 0, 0)$ é globalmente assintoticamente estável.

Uma condição que garante que as hipóteses do Teorema 2.1.1 sejam satisfeitas é pelo resultado a seguir.

Proposição 2.7. [23, Proposição 4.1] *Assuma as mesmas hipóteses do Teorema 2.1.1 satisfeitas. Se a função $H : R_+ \times]0, 1]^3 \rightarrow R^3$, dada por $H(s, \alpha) := (s^\alpha I - A)^{-1}$ não possui polos no semi-plano complexo a direita, com A invertível e com*

$$\|(s^\alpha I - A)^{-1}\|_1 \geq \|A^{-1}\|_1 \text{ e } L < (\|A^{-1}\|_1)^{-1}, \quad (2.41)$$

então as condições do Teorema 2.1.1 são satisfeitas.

No próximo lema, apresentamos algumas propriedades importantes para o que segue, da matriz A e da função $g(t, u(t))$, escolhidas como em (2.38) e (2.39) que visam verificar que as condições da Proposição 2.7 são satisfeitas.

Lema 2.1.2. *Assuma que os parâmetros do modelo (2.3) sejam todos positivos e que $r^{\alpha_1} > d^{\alpha_1}$. Sejam a matriz A como em (2.38) e a função g com em (2.39). Defina ainda a função $H : R_+ \times]0, 1]^3 \rightarrow R^3$, dada por*

$$H(s, \alpha) := s^\alpha I - A = \begin{bmatrix} s^{\alpha_1} + r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1} & 0 & 0 \\ 0 & s^{\alpha_2} + d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2} & 0 \\ 0 & 0 & s^{\alpha_3} + \mu^{\alpha_3} \end{bmatrix}. \quad (2.42)$$

Então:

- i) A matriz A possui uma inversa A^{-1} , com $\|A^{-1}\|_1 = \max\{(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1})^{-1}, (d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})^{-1}, \mu^{-\alpha_3}\}$.
De maneira análoga $\|A^{-1}\|_1^{-1} = \min\{(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1}), (d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2}), \mu^{\alpha_3}\}$.
- ii) A função $H(s, \alpha)$ não possui polos no semi-plano complexo para $s > 0$.

iii) A função $g(t, u(t))$ satisfaz $g(t, 0) = 0$.

iv) A função $g(t, \cdot)$ é Lipschitz contínua com relação a segunda variável, com constante de Lipschitz

$$L(x(t), y(t), v(t)) = \max \left\{ \left| r^{\alpha_1} \left(2 - \frac{2x(t) + y(t)}{w} \right) - \beta^{\alpha_1} v(t) - 2d^{\alpha_1} \right| + \beta^{\alpha_2} |v(t)|; \right. \\ \left. r^{\alpha_1} \left| \frac{x(t)}{w} \right| + k^{\alpha_3}; (\beta^{\alpha_1} + \beta^{\alpha_2}) |x(t)| \right\}. \quad (2.43)$$

Demonstração. O item i) segue diretamente das hipóteses sobre os parâmetros e do fato da matriz A ser diagonal.

O item ii) segue do fato de A possuir todas as entradas da diagonal negativas.

O item iii) segue diretamente da definição da função g em (2.39).

Segue do Teorema do Valor Médio que

$$\|g(t, u(t)) - g(t, \tilde{u}(t))\| \leq \|J(g(t, \hat{u}(t)))\| \|u(t) - \tilde{u}(t)\|,$$

onde $\hat{u}$ está entre u e $\tilde{u}$ e

$$J(g(t, u(t))) = \begin{bmatrix} r^{\alpha_1} \left(2 - \frac{2x(t) + y(t)}{w} \right) - \beta^{\alpha_1} v(t) - 2d^{\alpha_1} & -\frac{r^{\alpha_1} x(t)}{w} & -\beta^{\alpha_1} x(t) \\ \beta^{\alpha_2} v(t) & 0 & \beta^{\alpha_2} x(t) \\ 0 & k^{\alpha_3} & 0 \end{bmatrix} \quad (2.44)$$

é a matriz Jacobiana de g .

Desta forma, a constante de Lipschitz L pode ser estimada como $L = \|J(g(t, u(t)))\|_1$, como enunciado no item iv) do Lemma.

□

Agora estamos prontos para enunciar o resultado de estabilidade das soluções estacionárias estabelecidas no Lema (2.4), segundo a teoria desenvolvida aqui.

Teorema 2.1.3. *Sejam E_1 , E_2 e E_3 as soluções estacionárias estabelecidas no Lema (2.4). Então temos que:*

- E_1 é assintoticamente estável se

$$\max\{2|r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1}|; k^{\alpha_3}\} \leq \min\{|r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1}|^{-1}; (d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})^{-1}; \mu^{-\alpha_3}\}.$$

- E_2 é assintoticamente estável se

$$\max \left\{ |r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1}| + k^{\alpha_3}; \frac{w|r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1}|}{r^{\alpha_1}} (\beta^{\alpha_1} + \beta^{\alpha_2}) \right\} \\ \leq \min\{|r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1}|^{-1}; (d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})^{-1}; \mu^{-\alpha_3}\}$$

- E_3 é assintoticamente estável se

$$\begin{aligned} & \max \left\{ \left| r^{\alpha_1} \left(2 - \frac{2x_1 + y_1}{w} \right) - \beta^{\alpha_1} v_1 - 2d^{\alpha_1} \right| + \beta^{\alpha_2} |v_1|; r^{\alpha_1} \left| \frac{x_1}{w} \right| + k^{\alpha_3}; (\beta^{\alpha_1} + \beta^{\alpha_2}) |x_1| \right\} \\ & \leq \min \{ |r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1}|^{-1}; (d^{\alpha_2} + a^{\alpha_2})^{-1}; \mu^{-\alpha_3} \}. \end{aligned} \quad (2.45)$$

Demonstração. Segue do Lema 2.1.2 que $H(s)$ não possui polos no semi-plano complexo com $s > 0$.

Segue das escolhas de A como em (2.38) que $\|s^\alpha I - A\|_1 > \|A^{-1}\|_1$, para $s > 0$. Verificamos que a segunda condição em (2.41) é satisfeita. Para tal, computamos $L(x(t), y(t), v(t))$ dada em (2.43) para cada solução estacionária E_i , $i = 1, 2$ e 3 , respectivamente.

Note que

$$L(E_1) = \max \{ 2|r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1}|; k^{\alpha_3}; 0 \}, \quad (2.46)$$

$$\begin{aligned} L(E_2) &= \max \{ |2r^{\alpha_1} - 2(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1}) - 2d^{\alpha_1}|; |r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1}| + k^{\alpha_3}; \frac{w(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1})}{r^{\alpha_1}} (\beta^{\alpha_1} + \beta^{\alpha_2}) \} \\ &= \max \{ |r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1}| + k^{\alpha_3}; \frac{w(r^{\alpha_1} - d^{\alpha_1})}{r^{\alpha_1}} (\beta^{\alpha_1} + \beta^{\alpha_2}) \}, \end{aligned} \quad (2.47)$$

e

$$\begin{aligned} L(E_3) &= \max \left\{ \left| r^{\alpha_1} \left(2 - \frac{2x_1 + y_1}{w} \right) - \beta^{\alpha_1} v_1 - 2d^{\alpha_1} \right| + \beta^{\alpha_2} |v_1|; \right. \\ & \quad \left. r^{\alpha_1} \left| \frac{x_1}{w} \right| + k^{\alpha_3}; (\beta^{\alpha_1} + \beta^{\alpha_2}) |x_1| \right\}. \end{aligned} \quad (2.48)$$

Portanto, os resultados sobre a estabilidade de E_i , para $i = 1, 2, 3$ seguem da respectiva comparação de $L(E_i)$ com $\|A^{-1}\|^{-1}$ estabelecida no Lema 2.1.2, item ii). $\square$

É importante ressaltar que os critérios para estabilidade estabelecidos nos Teoremas 2.6 e 2.1.3 estabelecem condições suficientes para a estabilidade das soluções estacionárias a partir de estimativas que não necessariamente são ótimas. Por isso, os resultados podem diferir em termos destas estimativas.

2.2 Simulações numéricas

Nas simulações dos exemplos que apresentamos nesta seção, a solução do modelo (2.1) com condições iniciais (2.2) foi aproximada por uma regra do tipo trapezoidal para equações diferenciais fracionárias proposta e analisada em [24], em uma malha com tamanho uniforme com $h = 10^{-4}$. Adotamos as condições iniciais dadas por $x(0) = 4$, $y(0) = 1$ e $v(0) = 1$ e os parâmetros $r = 0.5$; $\omega = 10$; $d = 0.1$, $\beta = 0.1$; $a = 1$ e $\mu = 0.1$ foram fixados, assim como

propostos em [58, 59].

2.2.1 Simulações para o modelo sem replicação viral

Nas simulações que apresentamos abaixo, consideramos que não há replicação viral, dada pela escolha de $k = 0$ no modelo (2.3).

A Figura 2.1 mostra a dinâmica da solução $u(t) = (x(t), y(t), v(t))^T$, para distintos valores das ordens das derivadas $(\alpha_1(j), 1, 1)$ com $\alpha_1(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

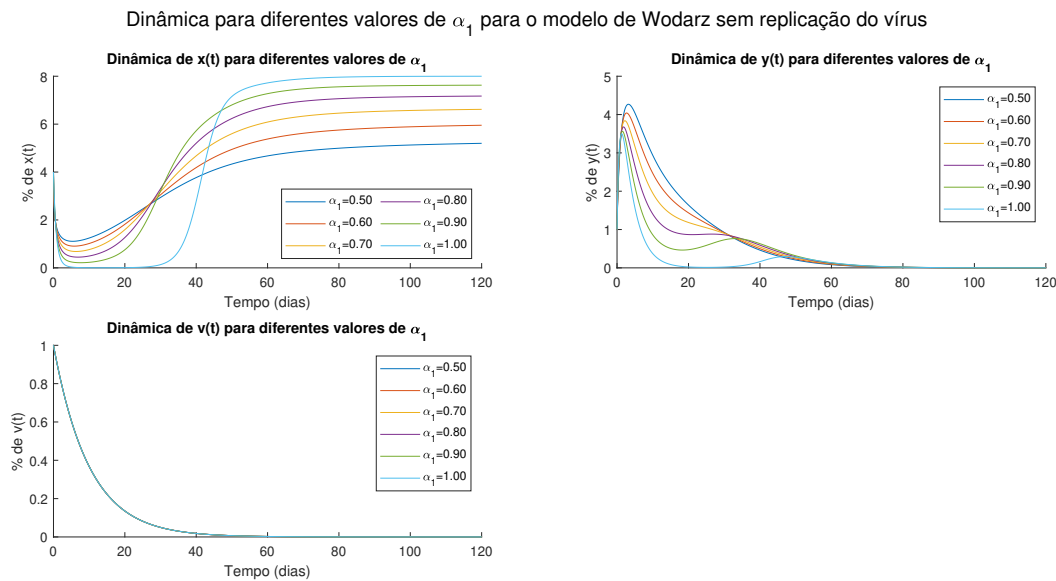


Figura 2.1: Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0$ e com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), 1, 1)$, com $\alpha_1(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

Fonte: do autor.

Observa-se na figura 2.1 que à medida que α_1 diminui (memória aumenta) a população de células tumorais não infectadas ($x(t)$) diminui mais lentamente e atinge uma solução estacionária em um nível menor. Isso sugere que a memória imunológica preexistente nas células tumorais não infectadas contribui para um controle mais eficaz do crescimento tumoral. Já as populações de células infectadas ($y(t)$) e partículas virais ($v(t)$) são menos sensíveis à variação de α_1 , indicando que a memória das células não infectadas influencia principalmente a proliferação inicial do tumor, mas não a dinâmica da infecção viral em si. É interessante analisar que quando $\alpha_1 = 1$ (sem memória) há uma recorrência de células tumorais, diferentemente de quando há memória, que acontece em tempos distintos. Como neste caso não há replicação viral ($k = 0$), o modelo sugere que há uma necessidade de uma nova injeção de partículas virais (em tempos distintos, a depender da ordem das derivadas) para controlar a doença.

A Figura 2.2 mostra a dinâmica da solução $u(t) = (x(t), y(t), v(t))^T$, para distintos valores das ordens das derivadas $(1, \alpha_2(j), 1)$ com $\alpha_2(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

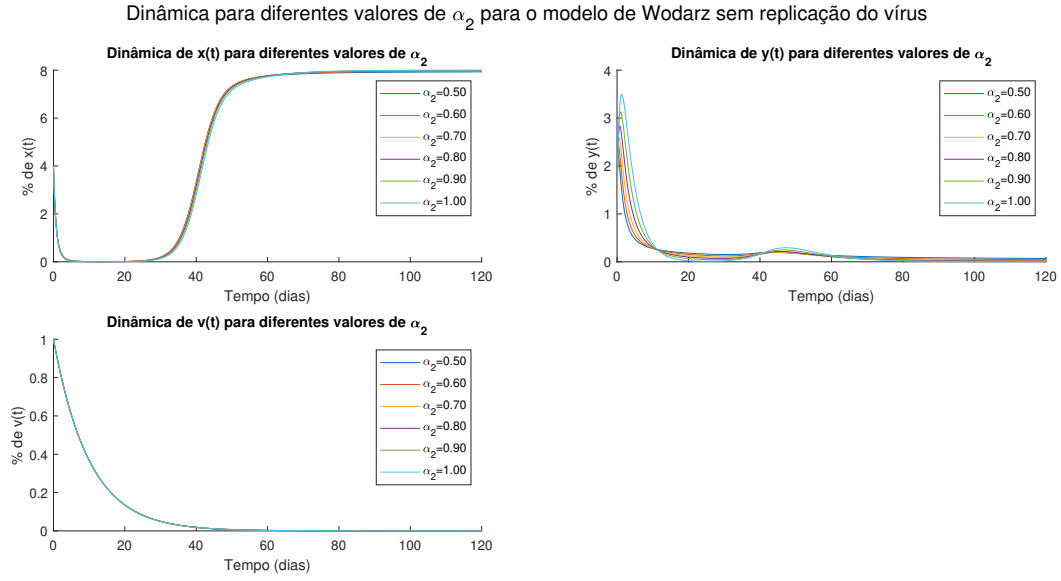


Figura 2.2: Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0$ e com ordens das derivadas $(1, \alpha_2(j), 1)$, com $\alpha_2(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

Fonte: do autor.

A Figura 2.2 não apresentou mudança significativa quando compara diferentes níveis de memória para α_2 . É um cenário que acreditamos ser menos relevante biologicamente, pois não sabemos como justificar que apenas as células já infectadas ($y(t)$) possuam memória, e por isso não nos aprofundamos na análise.

A Figura 2.3 mostra a dinâmica da solução $u(t) = (x(t), y(t), v(t))^T$, para distintos valores das ordens das derivadas $(1, 1, \alpha_3(j))$ com $\alpha_3(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

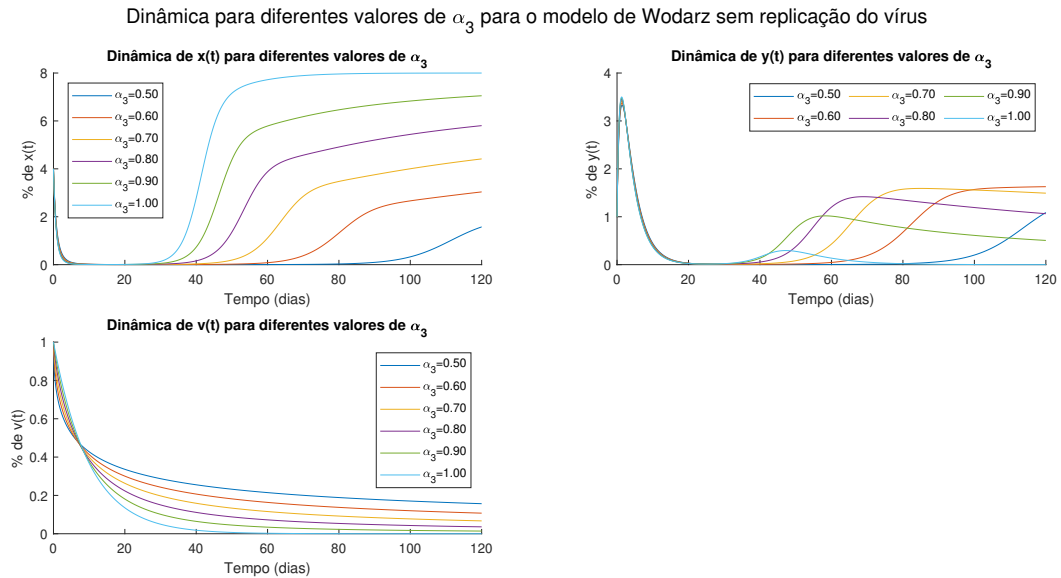


Figura 2.3: Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0$ e com ordens das derivadas $(1, 1, \alpha_3(j))$, com $\alpha_3(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

Fonte: do autor.

Os resultados apresentados na Figura 2.3 sugerem que a existência de memória para a

dinâmica do vírus $v(t)$ atrasa consideravelmente o ressurgimento das células tumorais $x(t)$, mantém uma população viral $v(t) > 0$, para tempos mais longos, mesmo sem replicação. Como consequência, não há a extinção das células infectadas, o que nitidamente acontece para o caso de $\alpha_3 = 1$. Para o tempo simulado, as ordens de derivadas $\alpha_3 = 0,7$ e $\alpha_3 = 0,6$ apresentam uma estabilidade não nula para $y(t)$ correspondente. Isso sugere que uma estabilidade correspondente se observe na dinâmica de $x(t)$.

A Figura 2.4 mostra a dinâmica da solução $u(t) = (x(t), y(t), v(t))^T$, para distintos valores das ordens das derivadas $(\alpha_1(j), \alpha_1(j), 1)$, com $\alpha_1(j) = \alpha_2(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

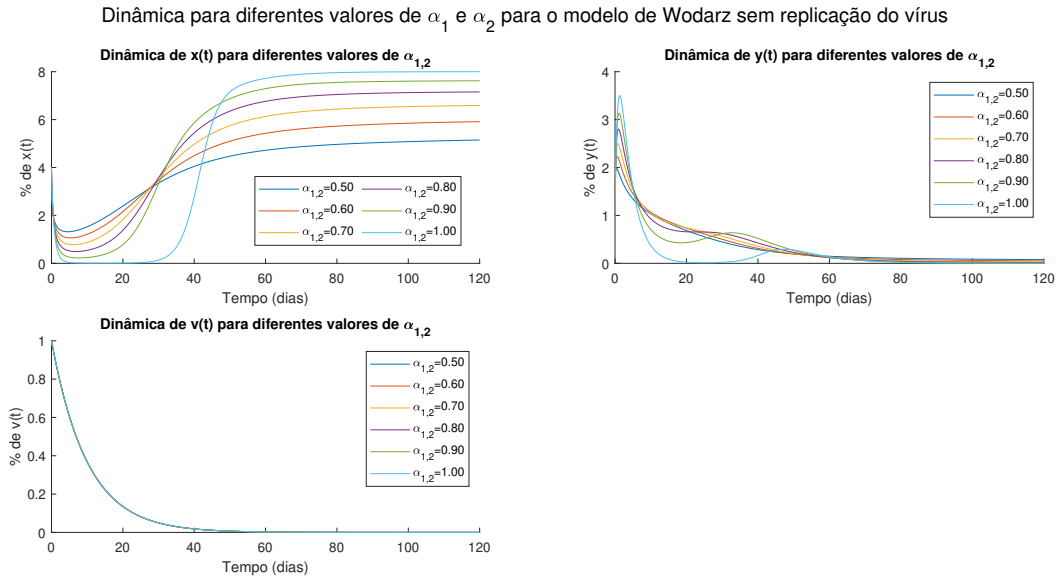


Figura 2.4: Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0$ e com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), \alpha_2(j), 1)$, com $\alpha_1(j) = \alpha_2(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

Fonte: do autor.

Na Figura 2.4 mostra que a memória nas células cancerígenas não infectadas pelo vírus $x(t)$ e nas células cancerígenas infectadas pelo vírus $y(t)$ gera uma dinâmica semelhante ao simulado na Figura 2.1 para $x(t)$ e para $v(t)$. Diferentemente para $y(t)$ que há um aumento inicial e, após isso, uma redução mais lenta de células cancerosas atacadas pelo vírus quando $\alpha_1 = \alpha_2 = 0.5$ e um aumento inicial maior de $y(t)$ com uma redução significativa atingindo a extinção das células quando $\alpha_1 = \alpha_2 = 1$.

A Figura 2.5 mostra a dinâmica da solução $u(t) = (x(t), y(t), v(t))^T$, para distintos valores das ordens das derivadas $(\alpha_1(j), \alpha_2(j), \alpha_3(j))$, com $\alpha_1(j) = \alpha_2(j) = \alpha_3(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

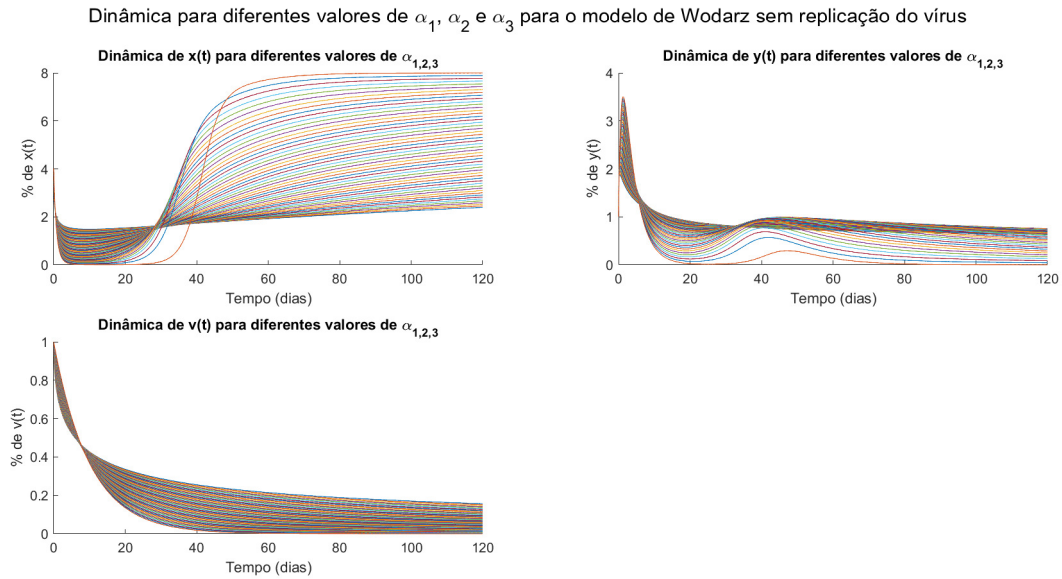


Figura 2.5: Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0$ e com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), \alpha_2(j), \alpha_3(j))$, com $\alpha_1(j) = \alpha_2(j) = \alpha_3(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

Fonte: do autor.

Os resultados apresentados na Figura 2.5 indicam que a existência de memória para $x(t)$, $y(t)$ e $v(t)$ gera uma diferença significativa na dinâmica de $v(t)$: quando não há memória, ocorre uma extinção das partículas virais em aproximadamente 50 dias, enquanto, quando há memória, essa extinção demora muito mais tempo. Neste contexto, uma possível interpretação é a de que a memória aumenta o tempo da terapia antes de uma nova inserção de vírus. As células $x(t)$ vão para a capacidade de suporte quando não há memória; em contrapartida, quando há níveis elevados de memória, as células reduzem a velocidade de crescimento. Para $y(t)$ nota-se que a estabilidade em zero é atingida rapidamente quando $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3 = 1$, diferentemente de quando a ordem das derivadas é menor.

2.2.2 Simulações para o modelo com replicação viral

Nas simulações que apresentamos abaixo, consideramos que há replicação viral, dada pela escolha de $k = 0.04$ no modelo (2.3).

A Figura 2.6 mostra a dinâmica da solução $u(t) = (x(t), y(t), v(t))^T$, para distintos valores das ordens das derivadas $(\alpha_1(j), 1, 1)$, com $\alpha_1(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

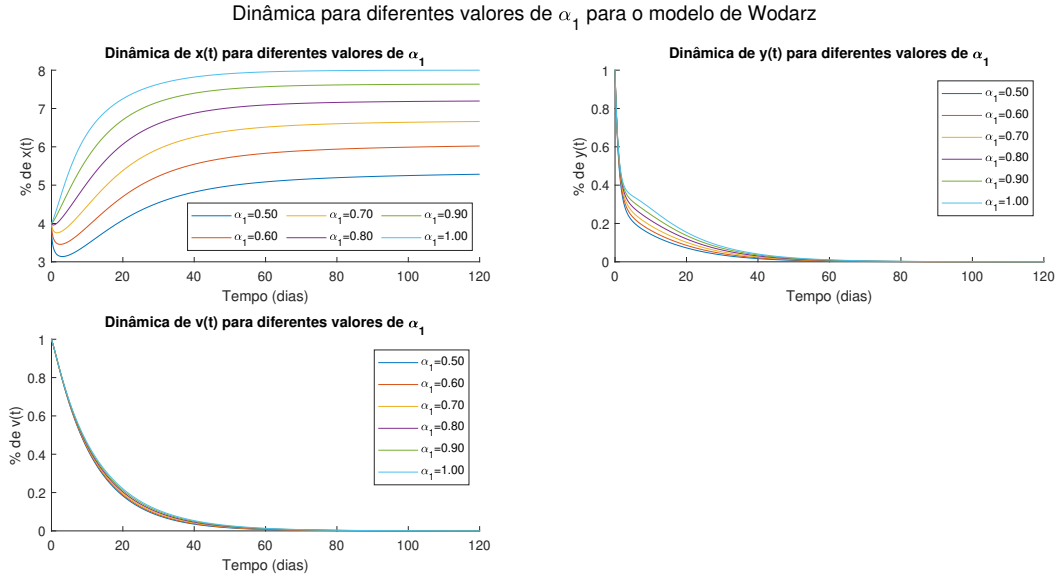


Figura 2.6: Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0.04$ e com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), 1, 1)$, com $\alpha_1(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

Fonte: do autor.

Os resultados apresentados na Figura 2.6 para a dinâmica das células não infectadas $x(t)$ mostram que sua população inicialmente cresce até atingir um estado estacionário, sendo que valores maiores de α_1 aceleram esse processo, enquanto valores menores resultam em um nível assintótico reduzido. No caso particular de $\alpha_1 = 1$ (sem memória), observa-se um crescimento rápido da proporção $x(t)$, atingindo altos níveis e mantendo uma solução estável. Já a dinâmica das células infectadas $y(t)$ revela uma diminuição progressiva ao longo do tempo para todos os valores de α_1 , sendo mais rápida para menores valores desse parâmetro, levando à extinção das células infectadas. Da mesma forma, a população de partículas virais $v(t)$ também decai rapidamente e tende a zero, seguindo o mesmo comportamento de $y(t)$. Biologicamente, esses resultados indicam que a memória do sistema, representada por menores valores de α_1 , contribui para um controle mais eficaz do crescimento tumoral a longo prazo, pois reduz o nível assintótico de $x(t)$.

A Figura 2.7 mostra a dinâmica da solução $u(t) = (x(t), y(t), v(t))^T$, para distintos valores das ordens das derivadas $(1, \alpha_2(j), 1)$, com $\alpha_2(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

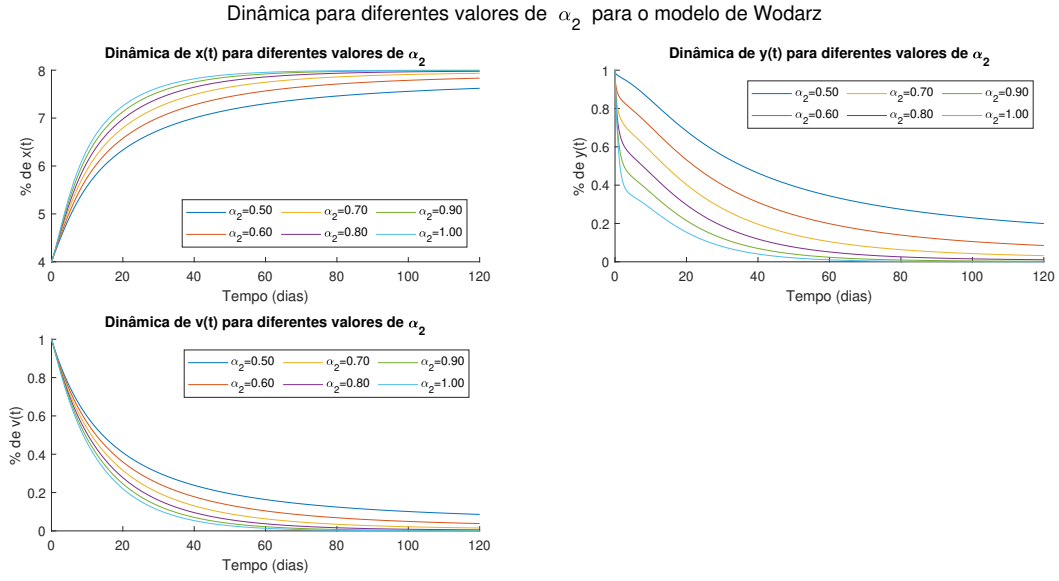


Figura 2.7: Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0.04$ e com ordens das derivadas $(1, \alpha_2(j), 1)$, com $\alpha_2(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

Fonte: do autor.

Na Figura 2.7 a influência da memória nas células cancerosas $y(t)$ atacadas pelo vírus e a replicação do vírus é significativa, gerando uma menor redução em $y(t)$ quanto maior a memória. A influência disso na dinâmica de $x(t)$ é que quanto maior a memória, menor a velocidade que atinge a capacidade de suporte. Já para a dinâmica de $v(t)$ conclui-se que quanto maior a memória, mais lentamente atinge a extinção das células. Novamente, como não sabemos como justificar que somente as células atingidas pelo vírus possuem memória, não entramos em muitos detalhes deste caso.

A Figura 2.8 mostra a dinâmica da solução $u(t) = (x(t), y(t), v(t))^T$, para distintos valores das ordens das derivadas $(1, 1, \alpha_3(j))$, com $\alpha_3(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

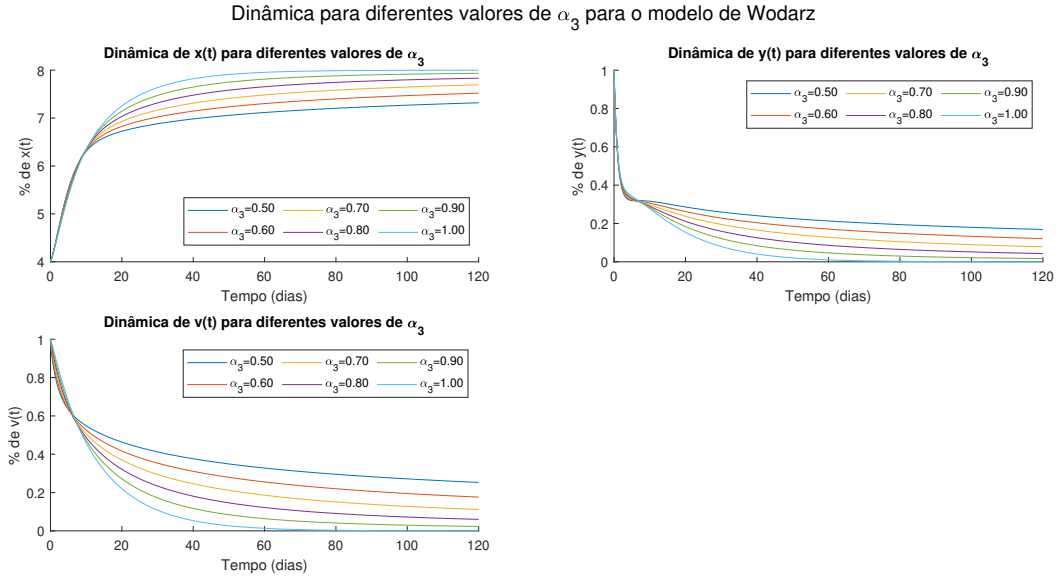


Figura 2.8: Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0.04$ e com ordens das derivadas $(1, 1, \alpha_3(j))$, com $\alpha_3(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

Fonte: do autor.

Os resultados apresentados na Figura 2.8 mostram que a dinâmica das células não infectadas $x(t)$ aumenta até atingir a capacidade de suporte ao longo do tempo para todos os valores de α_3 , sendo que para maiores memórias resultam em um crescimento mais lento. Para as células infectadas $y(t)$, a população decai rapidamente para todos os valores de α_3 , com uma velocidade de decaimento crescente à medida que α_3 aumenta (menor memória), levando $y(t)$ à extinção. Nota-se que quando $\alpha_3 = 1$ em apenas 70 dias, aproximadamente, há extinção, enquanto $\alpha_3 = 0.5$ em 120 dias ainda não houve extinção do total de $y(t)$. Da mesma forma, a população de partículas virais $v(t)$ também diminui rapidamente com o tempo, e essa velocidade de diminuição aumenta com valores maiores de α_3 . Biologicamente, isso sugere que menores valores de α_3 (associados a uma maior memória) contribuem para uma redução mais lenta da população de células infectadas e do número de partículas virais, indicando que um vírus bem treinado gera melhores resultados para o tratamento. Além disso, ao aumentar a ordem das derivadas, a estabilidade do sistema é alcançada mais lentamente, com as células infectadas atingindo um estado estável mais tarde.

A Figura 2.9 mostra a dinâmica da solução $u(t) = (x(t), y(t), v(t))^T$, para distintos valores das ordens das derivadas $(\alpha_1(j), \alpha_2(j), 1)$, com $\alpha_1(j) = \alpha_2(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

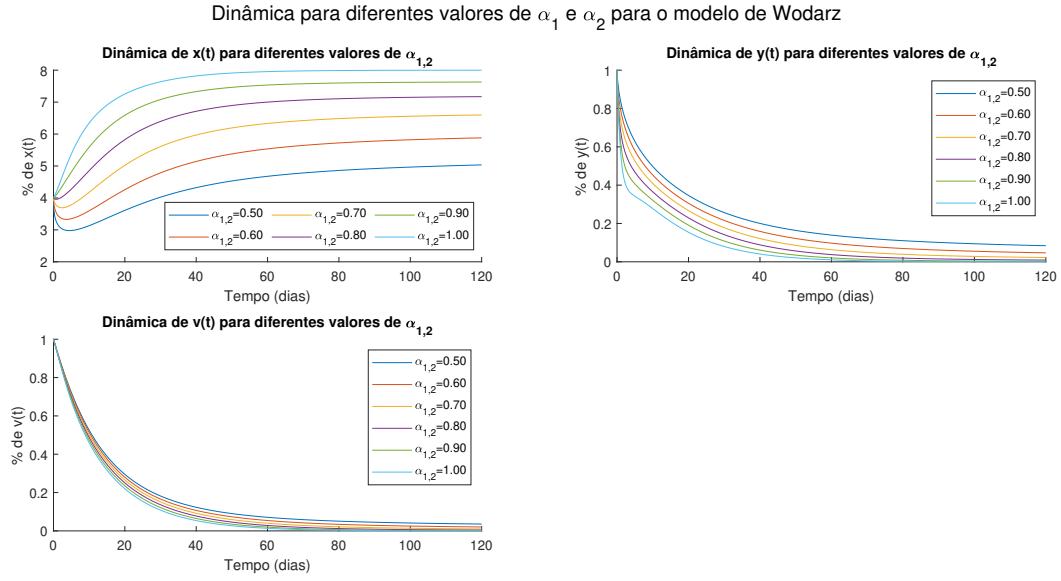


Figura 2.9: Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0.04$ e com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), \alpha_2(j), 1)$, com $\alpha_1(j) = \alpha_2(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

Fonte: do autor.

Na Figura 2.9 a influência da memória em $x(t)$ e $y(t)$ gera um aumento bem mais lento nas células cancerosas não afetadas pelo vírus a depender de quanto menor for a ordem da derivada (maior memória), enquanto as células cancerosas afetadas pelo vírus reduzem mais lentamente tendendo à extinção.

A Figura 2.10 mostra a dinâmica da solução $u(t) = (x(t), y(t), v(t))^T$, para distintos valores das ordens das derivadas $(\alpha_1(j), \alpha_2(j), \alpha_3(j))$, com $\alpha_1(j) = \alpha_2(j) = \alpha_3(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

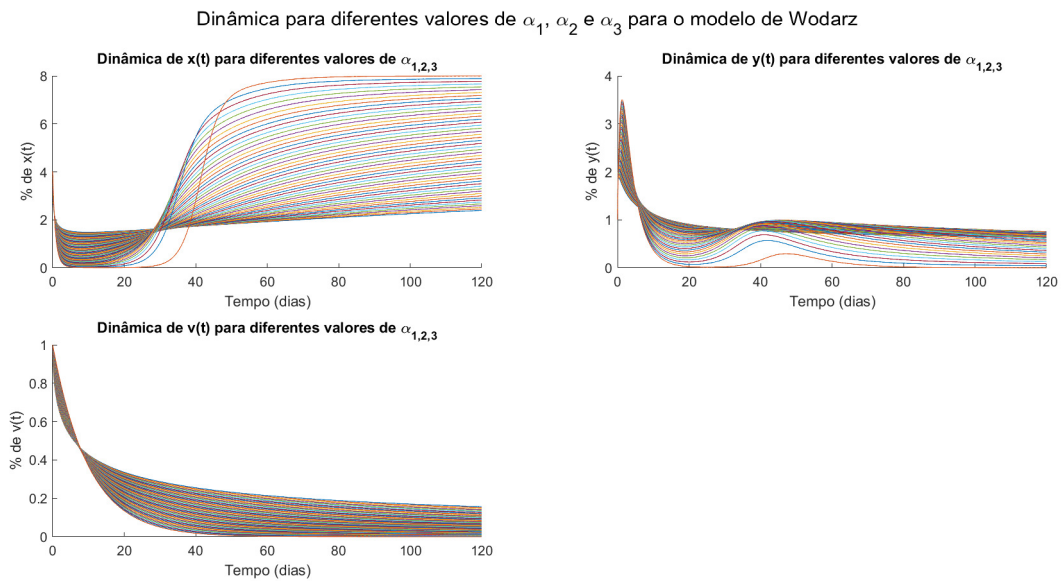


Figura 2.10: Dinâmica do modelo (2.1) com $k = 0.04$ e com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), \alpha_2(j), \alpha_3(j))$, com $\alpha_1(j) = \alpha_2(j) = \alpha_3(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

Fonte: do autor.

A Figura 2.10 mostra que a dinâmica das células não infectadas $x(t)$ passa a aumentar até atingir a capacidade de suporte rapidamente para menores memórias ($\alpha_i \rightarrow 1$). No entanto, a velocidade desse crescimento diminui à medida que $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ diminuem, e o nível de saturação do gráfico também se reduz com a diminuição desses parâmetros. Para as células infectadas $y(t)$, observa-se uma rápida diminuição populacional ao longo do tempo, tendendo a zero rapidamente para os valores de $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ altos (pouca memória). Contudo, essa redução ocorre de forma mais lenta quando esses parâmetros são menores, enquanto a velocidade de decaimento aumenta com valores maiores de $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$. O mesmo comportamento é observado na população de partículas virais $v(t)$, que diminui rapidamente e tende a zero, sendo que essa taxa de decaimento também cresce com o aumento de $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$. Do ponto de vista biológico, a memória desempenha um papel essencial no combate ao tumor: menores valores de α (maior memória) resultam em um tratamento mais eficaz, pois a quantidade de células cancerígenas não atacadas diminui com o tempo, e a alta taxa de ativação do sistema imunológico contribui para um combate mais rápido à doença. Além disso, a memória nos três componentes $x(t)$, $y(t)$ e $v(t)$ parece atuar de forma sinérgica para controlar a dinâmica da doença. Por fim, a importância da intervenção viral é evidente, pois a presença da memória no sistema imunológico é crucial para reduzir lentamente a população viral e atacar as células cancerosas de maneira mais eficiente.

3 MODELO MULTI-FRACIONÁRIO PARA TERAPIA ONCOLÍTICA COM RESPOSTA IMUNOLÓGICA

O trabalho de [56], a investigação das condições para um tratamento de sucesso combinando células *Natural Killer* e vírus oncolítico revelou que o momento ideal para o recrutamento das células *Natural Killer* no ambiente tumoral é crítico. Os resultados indicam que as células *Natural Killer* desempenham um papel fundamental tanto nas fases iniciais, devido à resposta rápida ao vírus, quanto nas fases posteriores, graças à capacidade de combate ao tumor. Além disso, o modelo prevê que a ativação das células *Natural Killer* é mais eficaz quando a destruição viral das células tumorais é limitada, e que o recrutamento das células *Natural Killer* tem um impacto no crescimento do tumor. Resumindo, o estudo enfatiza a importância da infecção pelo vírus oncolítico para desencadear uma resposta robusta das células *Natural Killer*, fator crucial para o sucesso do tratamento. Os resultados também apoiam a viabilidade de terapias combinadas envolvendo células *Natural Killer* e vírus oncolítico na imunoviroterapia oncolítica.

Esses vírus oncolíticos V se replicam seletivamente para matar células cancerosas, poupando as células normais saudáveis e também respondendo a tumores infectados pelo vírus (T_i) e não infectados (T_u). Por outro lado, as células *Natural Killer* N , que fazem parte do sistema imunológico inato e têm a capacidade de eliminar rapidamente patógenos invasores, desempenham um papel importante contra infecções virais. No entanto, as células N atuam indiscriminadamente, atacando tanto as células tumorais não infectadas quanto as células tumorais infectadas pelo V rapidamente, resultando em uma disseminação limitada do V e, portanto, diminuindo a eficácia global da viroterapia oncolítica; consulte [56] relacionadas. A pergunta que abordamos na dissertação é se a memória aprimorada pelo sistema imunológico de contatos anteriores das células N ou pelo V influencia a eficácia da viroterapia oncolítica.

A dinâmica proposta por [56] é

$$\begin{aligned}
 D^{\alpha_1} T_u &= \alpha^{\alpha_1} T_u (1 - (T_u + T_i)/\theta_T) - \beta^{\alpha_1} T_u V - c_{T_u}^{\alpha_1} N T_u \\
 D^{\alpha_2} T_i &= \beta^{\alpha_2} T_u V - \delta^{\alpha_2} T_i - c_{T_i}^{\alpha_2} N T_i \\
 D^{\alpha_3} V &= \mu(t) + \beta^{\alpha_3} T_i - d_v^{\alpha_3} N V \\
 D^{\alpha_4} N &= s_N^{\alpha_4} + \xi_N^{\alpha_4} N (1 - N/\theta_N) (T_i/(k_N + T_i)) - \sigma^{\alpha_4} (T_u + T_i) N - d^{\alpha_4} N,
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

onde $\alpha_j = 1$, para $j = 1, \dots, 4$.

As quantidades de interesse são T_u , T_i , N e V , que representam, respectivamente, a concentração das células tumorais não infectadas e infectadas, as células *Natural Killer* e os vírus oncolíticos. As taxas constantes, α , representam o crescimento das células tumorais não infectadas, β a infecção das células tumorais não infectadas pelo OV, θ_T é a capacidade de suporte da quantidade total de células cancerosas, c_{T_u} a taxa de morte das células tumorais não infectadas pelas células *Natural Killer*, δ a lise, c_{T_i} a taxa de morte das células tumorais infectadas pelas células *Natural Killer*, d_v a eliminação viral de OV livre dentro do microambiente tumo-

ral (TME) pelas células *Natural Killer*, s_N o influxo de células *Natural Killer* dos linfonodos, k_N a constante de meia-vida que suporta a ativação e recrutamento de células *Natural Killer* pela morte de células tumorais infectadas imunogênicas e taxa constante de morte natural, d o recrutamento/proliferação de células *Natural Killer*, ξ_N a capacidade máxima, θ_N a capacidade máxima de N , σ a inativação de células *Natural Killer* em suas interações com células tumorais. $\mu(t)$ representa a quantidade de vírus injetado em um dia específico. Uma descrição completa de cada termo no modelo (3.1) é fornecida em [56].

As condições iniciais não negativas são as seguintes:

$$T_u(0) = T_{u0}, T_i(0) = T_{i0} = 0, V(0) = V_0 = 0, N(0) = N_0, . \quad (3.2)$$

Nesta dissertação, estudamos somente a dinâmica da memória das células $N(t)$ tem sobre o tumor, sem a atuação do vírus ($V(t) = 0$ e conseqüentemente $T_i(t) = 0$, para todo $t \geq 0$), que corresponde ao seguinte modelo reduzido de (3.1), dado por

$$\begin{cases} D^{\alpha_1} T_u(t) = \alpha^{\alpha_1} T_u(t) \left(1 - \frac{T_u(t)}{\theta_T}\right) - c_{T_u}^{\alpha_1} N(t) T_u(t) \\ D^{\alpha_4} N(t) = s_N^{\alpha_4} - \sigma^{\alpha_4} T_u(t) N(t) - d^{\alpha_4} N(t), \end{cases} \quad (3.3)$$

com condições iniciais

$$T_u(0) = T_{u0} \geq 0, \quad N(0) = N_0 \geq 0 \quad (3.4)$$

O modelo completo (3.1) será estudado em trabalhos futuros.

3.1 Boa colocação de Hadamard

Nesta seção, mostramos que existe uma única solução contínua $U(t) = (T_u(t), N(t))^T$ para o modelo (3.3)- (3.4). Além disso, demonstramos que $U(t)$ é uma função contínua das condições iniciais (3.4), dos parâmetros do modelo e da ordem das derivadas fracionárias $\alpha_j \in]0, 1]$, para $j = 1, 4$. Também mostramos que qualquer uma das coordenadas de $U(t)$ estará no semi-plano não negativo. Em outras palavras, mostramos que $U(t) \in \Omega_+ := \{(u_1(t), u_4(t)) : u_j(t) \geq 0, t \geq 0\}$.

O primeiro resultado nessa direção é o seguinte lema.

Lema 3.1. *Seja $F(t, U(t))$ a função vetorial que representa o lado direito do modelo (3.3). Então $F(t, U(t))$ é contínua em relação a t e Lipschitz contínua em relação a $U(t)$, para $t \in [0, T]$, para qualquer $T > 0$.*

Demonstração. Uma vez que cada linha do modelo (3.3) é uma combinação de somas e produtos de funções contínuas, segue que $F(t, U(t))$ é contínua em qualquer $t \in [0, T]$.

Um cálculo direto mostra que a matriz Jacobiana do modelo (3.3) é dada por

$$J(t, U(t)) = \begin{bmatrix} \alpha^{\alpha_1}(1 - (2T_u(t))/\theta_T) - c_{T_u}^{\alpha_1}N(t) & -c_{T_u}^{\alpha_1}T_u(t) \\ -\sigma^{\alpha_4}N(t) & -\sigma^{\alpha_4}T_u(t) - d^{\alpha_4} \end{bmatrix} \quad (3.5)$$

Uma vez que cada uma das entradas da matriz $J(t, U(t))$ é uma função contínua, segue que existe um $M > 0$ independente de $U(t)$ e $t \in [0, T]$, tal que $\|J(t, U(t))(t)\| \leq M$. Então, o Teorema do Valor Médio implica a continuidade de Lipschitz de $F(t, U(t))$. $\square$

No próximo teorema, provamos a boa colocação de uma solução de (3.3).

Teorema 3.2. *Assuma que as premissas do Lema 3.1 sejam válidas. Então, existe uma solução única contínua $U(t)$ para o modelo (3.3)-(3.4), para todo $t \in [0, T]$. Tal solução é continuamente dependente das condições iniciais (3.4), dos parâmetros do modelo e da ordem das derivadas $\alpha_j \in]0, 1]$, para $j = 1, 4$.*

Demonstração. Os resultados do Lema 3.1 implicam que as hipóteses de [14, Teoremas 8.7 - 8.11] são válidas. Assim, as afirmações feitas neste teorema são verdadeiras. $\square$

Finalmente, provamos que todas as coordenadas da solução $U(t)$ do modelo (3.3) permanecem não negativas e, portanto, o modelo proposto é consistente com a aplicação.

Teorema 3.3. *Assuma válidas as premissas do Teorema 2.2. Então, o conjunto Ω_+ é um conjunto invariante positivo para a solução do modelo (3.3)-(3.4).*

Demonstração. Seja H_+^j o conjunto¹ em que a j -ésima coordenada de $U(t)$ pertence a Ω_+ , para $j = 1, 4$.

Então, o campo vetorial do modelo (3.3) restrito a H_+^j , para $j = 1, 4$, é tal que

$$\begin{aligned} f_1(T_u(t), N(t)) &= (\alpha^{\alpha_1}T_u(t)(1 - T_u(t)/\theta_T), 0) \\ f_4(T_u(t), N(t)) &= (0, s_N^{\alpha_4}). \end{aligned}$$

Usando as propriedades da transformada de Laplace e a definição da função de Mittag-Leffler (ver [14, 17]), obtemos que, em H_+^j , para $j = 1, \dots, 4$,

$$(T_u(t), 0) = (t^{\alpha_1}E_{\alpha_1, \alpha_1+1}(\alpha^{\alpha_1}t^{\alpha_1})T_u(0) + E_{\alpha_1, 1}(-\alpha^{\alpha_1}t^{\alpha_1})T_u(0), 0) \quad (3.6)$$

$$(0, N(t)) = (0, E_{\alpha_4, 1}(s_N^{\alpha_4}t^{\alpha_4})N(0)). \quad (3.7)$$

pertencendo a H_+^j , uma vez que as condições iniciais (3.4) são não negativas. Portanto, H_+^j é um conjunto invariante positivo.

Suponha que alguma das coordenadas de $U(t)$ escape de Ω_+ em algum $t_* \in [0, T]$. Dada a continuidade de $U(t)$, existe um intervalo $[t^* - \epsilon, t^* + \epsilon]$ em torno de t_* tal que alguma das coordenadas de $U(t)$ escape de Ω_+ neste intervalo. Suponha que isso ocorra com T_u (para qualquer

¹Por exemplo, $H_+^1 := \{(T_u(t), 0) : T_u(t) \geq 0\}$.

outra coordenada, o argumento é análogo). Uma vez que $T_u(0) > 0$, segue da continuidade de $T_u(\cdot)$, em relação a t , que existe um $\hat{t} > 0$, tal que $T_u(\hat{t}) = 0$. Sem perda de generalidade, podemos assumir que t^* está suficientemente próximo de $\hat{t}$. Portanto, $T_u(t^*) < T_u(\hat{t})$. Por outro lado, de (3.6) segue que $D^{\alpha_1}T_u(t)|_{t=\hat{t}} \geq 0$. Então, a partir do teorema do valor médio da derivada de ordem fracionária (ver [45]) obtemos $T_u(t^*) - T_u(\hat{t}) \geq 0$, para t^* suficientemente próximo de $\hat{t}$. Uma contradição. Portanto, $U(t) \in \Omega_+$, para todo $t \geq 0$. $\square$

3.2 Existência de soluções estacionárias

Nesta subseção, apresentamos os resultados de existência de soluções estacionárias para o modelo (3.3).

Lema 3.4. *Assuma que os parâmetros e as ordens das derivadas no modelo (3.3) sejam tais que $\theta_T > \frac{d^{\alpha_4} \pm \sqrt{\Delta}}{\sigma^{\alpha_4}} > -\theta_T$ com $\Delta = (d^{\alpha_4} + \sigma^{\alpha_4}\theta_T)^2 - \frac{4s_N^{\alpha_4}\sigma^{\alpha_4}c_{T_u}^{\alpha_1}\theta_T}{\alpha^{\alpha_1}}$. Então, as soluções estacionárias não negativas para o modelo (3.3) são dadas por:*

$$E_1 = \left(0, \frac{s_N^{\alpha_4}}{d^{\alpha_4}}\right), \quad E_2 = \left(\theta_T - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1}\theta_T}{\alpha^{\alpha_1}}W, W\right), \quad E_3 = \left(\theta_T - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1}\theta_T}{\alpha^{\alpha_1}}M, M\right), \quad (3.8)$$

em que $W = d^{\alpha_4} + \sigma^{\alpha_4}\theta_T - \sqrt{\Delta}$ e $M = d^{\alpha_4} + \sigma^{\alpha_4}\theta_T + \sqrt{\Delta}$.

Demonstração. O operador de derivadas fracionárias no modelo (3.3) é o operador de Caputo [14], logo as soluções estacionárias devem satisfazer $D^{\alpha_1}T_u(t) = D^{\alpha_4}N(t) = 0$. Assim, se existirem as soluções estacionárias $(T_u, N)^T$ para o modelo (3.3) devem satisfazer

$$0 = \alpha^{\alpha_1}T_u(t) \left(1 - \frac{T_u(t)}{\theta_T}\right) - c_{T_u}^{\alpha_1}N(t)T_u(t) \quad (3.9)$$

$$0 = s_N^{\alpha_4} - \sigma^{\alpha_4}T_u(t)N(t) - d^{\alpha_4}N(t), \quad (3.10)$$

Da segunda equação em (3.9), segue que

$$N = \frac{s_N^{\alpha_4}}{\sigma^{\alpha_4}T_u + d^{\alpha_4}}. \quad (3.11)$$

Da primeira equação em (3.9), segue que

$$0 = \left[\alpha^{\alpha_1} \left(1 - \frac{T_u}{\theta_T}\right) - c_{T_u}^{\alpha_1}N \right] T_u. \quad (3.12)$$

Considerando $T_u = 0$ em (3.12), obtemos a solução estacionária E_1 como enunciado no Lema. Caso contrário, a solução estacionária deve satisfazer:

$$\alpha^{\alpha_1} \left(1 - \frac{T_u}{\theta_T} \right) - c_{T_u}^{\alpha_1} N = 0 \quad \Rightarrow \quad T_u = \frac{(\alpha^{\alpha_1} - c_{T_u}^{\alpha_1} N) \theta_T}{\alpha^{\alpha_1}} \quad (3.13)$$

Substituindo (3.13) em (3.11) ficamos com a equação do segundo grau

$$\left(\frac{-\sigma^{\alpha_4} c_{T_u}^{\alpha_1} \theta_T}{\alpha^{\alpha_1}} \right) N^2 + (d^{\alpha_4} + \sigma^{\alpha_2} \theta_T) N - s_N^{\alpha_4} = 0 \quad (3.14)$$

Juntando as raízes da equação do segundo grau (3.14) e a equação (3.13) obtemos as soluções estacionárias E_2 e E_3 , como enunciado no Lema. $\square$

3.2.1 Estabilidade linear para as soluções estacionárias

Nesta seção, verificamos alguns resultados de estabilidade para as soluções estacionárias para o modelo (3.3) utilizando a teoria linear [14].

Assim, o resultado abaixo determina a estabilidade das soluções estacionárias do modelo (3.3).

Teorema 3.2.1. *Sejam as soluções estacionárias E_i , para $i = 1, 2$ e 3 do modelo (3.3) dados no Lema 3.4. Defina as seguintes constantes $I := -\alpha^{\alpha_1} + c_{T_u}^{\alpha_1} W$, $J := -\sigma^{\alpha_4} \theta_T \left(1 - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1}}{\alpha^{\alpha_1}} M \right) - d^{\alpha_4}$, $K := c_{T_u}^{\alpha_1} \sigma^{\alpha_4} \theta_T M \left(1 - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1}}{\alpha^{\alpha_1}} \right)$, $O := -\alpha^{\alpha_1} + c_{T_u}^{\alpha_1} M$, $P := -\sigma^{\alpha_4} \theta_T \left(1 - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1}}{\alpha^{\alpha_1}} W \right) - d^{\alpha_4}$ e $Q = c_{T_u}^{\alpha_1} \sigma^{\alpha_4} \theta_T W \left(1 - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1}}{\alpha^{\alpha_1}} \right)$, onde W e M foram definidos no Lema 3.4. Então temos que:*

- i) E_1 é assintoticamente se $\alpha^{\alpha_1} < \frac{c_{T_u}^{\alpha_1} s_N^{\alpha_4}}{d^{\alpha_4}}$.
- ii) E_2 é assintoticamente se $I + J = 0$, ou $IJ < K$ ou $|\tan \left(\frac{(I-J)^2 + 4K}{I+J} \right)| < \max\{\alpha_i\}; i = 1$ e 4 .
- iii) E_3 é assintoticamente se $O + P = 0$, ou $OP < Q$ ou $|\tan \left(\frac{(O-P)^2 + 4Q}{O+P} \right)| < \max\{\alpha_i\}; i = 1$ e 4 .

Demonstração. Primeiro, note que as restrições dos parâmetros no Lema 3.4 fazem com que as soluções estacionárias $E_i \in \Omega_+$, para $i = 1$ e 4 . Segundo, denotamos $J(E_i)$ a matriz jacobiana (3.5) do modelo (3.3) aplicada a solução estacionária E_i , para $i = 1$ e 4 . Segue de (3.5) e de (3.8) que

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} \alpha^{\alpha_1} - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1} s_N^{\alpha_4}}{d^{\alpha_4}} & 0 \\ -\frac{\sigma^{\alpha_4} s_N^{\alpha_4}}{d^{\alpha_4}} & -d^{\alpha_4} \end{bmatrix} \quad (3.15)$$

O polinômio característico associado $J(E_1)$ em (3.15) é dado por:

$$p_1(\lambda) = \left[\left(\alpha^{\alpha_1} - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1} s_N^{\alpha_4}}{d^{\alpha_4}} \right) - \lambda \right] (-d^{\alpha_4} - \lambda) \quad (3.16)$$

cujos autovalores são:

$$\lambda_{1,1} = \alpha^{\alpha_1} - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1} s_N^{\alpha_4}}{d^{\alpha_4}} \quad \text{e} \quad \lambda_{1,2} = -d^{\alpha_4} \quad (3.17)$$

Segue das hipóteses do item *i*) que são reais e negativos. Assim, pelo Teorema 2.5 E_1 é assintoticamente estável.

De maneira similar, de (3.5) e (3.8) obtemos que

$$J(E_2) = \begin{bmatrix} -\alpha^{\alpha_1} + c_{T_u}^{\alpha_1} W & -c_{T_u}^{\alpha_1} \theta_T \left(1 - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1}}{\alpha^{\alpha_1}} W \right) \\ -\sigma^{\alpha_4} W & -\sigma^{\alpha_4} \theta_T \left(1 - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1}}{\alpha^{\alpha_1}} W \right) - d^{\alpha_4} \end{bmatrix}. \quad (3.18)$$

Portanto, o polinômio característico associado a $J(E_2)$ é dado por

$$\begin{aligned} p_2(\lambda) &= [-\alpha^{\alpha_1} + c_{T_u}^{\alpha_1} W - \lambda] \left[-\sigma^{\alpha_4} \theta_T \left(1 - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1}}{\alpha^{\alpha_1}} W \right) - d^{\alpha_4} - \lambda \right] \\ &\quad - \left[c_{T_u}^{\alpha_1} \theta_T \left(1 - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1}}{\alpha^{\alpha_1}} W \right) \sigma^{\alpha_4} W \right], \\ &= (I - \lambda)(J - \lambda) - K, \\ &= \lambda^2 - (I + J)\lambda + IJ - K. \end{aligned} \quad (3.19)$$

Note que as raízes de p_2 são

$$\lambda_{2,1} = \frac{I + J - \sqrt{(I + J)^2 - 4(IJ - K)}}{2} \quad \text{e} \quad \lambda_{2,2} = \frac{I + J + \sqrt{(I + J)^2 - 4(IJ - K)}}{2} \quad (3.20)$$

A análise dos autovalores será feita a seguir.

Caso 1: $\Delta = 0$.

Nesse caso, o polinômio característico (3.19) terá duas raízes reais iguais. Ainda, segue de (3.20) que

$$\lambda_{2,1} = \lambda_{2,2} = \frac{I + J}{2}. \quad (3.21)$$

Assim, para que essas raízes reais sejam negativas, de acordo com o Teorema 2.5, é necessário que

$$I + J < 0. \quad (3.22)$$

como enunciado no item *ii*) deste Teorema.

Caso 2: $\Delta > 0$.

Neste caso temos que o polinômio p_2 terá duas raízes reais distintas. Segue de (3.20) que ambas serão negativas se

$$I + J \pm \sqrt{(I + J)^2 - 4(IJ - K)} < 0 \quad (3.23)$$

$$\Rightarrow (I + J)^2 < (I + J)^2 - 4(IJ - K) \quad (3.24)$$

$$\Rightarrow IJ < K, \quad (3.25)$$

como enunciado no item *ii*) deste Teorema.

Caso 3: $\Delta < 0$.

Neste caso, p_2 possui duas raízes (3.20) que são complexas e distintas (a saber, conjugadas).

De acordo com o Teorema 2.5, para que haja estabilidade assintótica, nesse caso, basta que

$$\left| \tan \left(\frac{(I + J)^2 - 4(IJ - K)}{I + J} \right) \right| > \frac{\pi}{2} \max\{\alpha_i\}; \quad i = 1, 2, \quad (3.26)$$

como enunciado no item *ii*) do teorema.

Note que ao aplicar o ponto E_3 em (3.8) na Jacobiana (3.5) obtemos o seguinte

$$J(E_3) = \begin{bmatrix} -\alpha^{\alpha_1} + c_{T_u}^{\alpha_1} M & -c_{T_u}^{\alpha_1} \theta_T \left(1 - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1}}{\alpha^{\alpha_1}} M \right) \\ -\sigma^{\alpha_4} M & -\sigma^{\alpha_4} \theta_T \left(1 - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1}}{\alpha^{\alpha_1}} M \right) - d^{\alpha_4} \end{bmatrix} \quad (3.27)$$

ou seja, a única diferença de (3.27) para (3.18) é a constante M e W . Portanto, procedendo analogamente, obtemos a estabilidade assintótica de E_3 como enunciado anteriormente no item *iii*), o que conclui a demonstração.

□

3.2.2 Estabilidade de Lyapunov para as soluções estacionárias

Nesta seção, estudamos uma alternativa para o estudo da estabilidade assintótica para as soluções estacionárias do modelo (3.3), seguindo os resultados obtidos em [23]. Para tal, vamos considerar o modelo (3.3) escrito na forma

$$D^\alpha u(t) = Au(t) + g(t, u(t)), \quad (3.28)$$

em que a matriz

$$A = \begin{bmatrix} -\alpha^{\alpha_1} & 0 \\ 0 & -d^{\alpha_4} \end{bmatrix} \quad (3.29)$$

e

$$g(t, u(t)) = \begin{bmatrix} \alpha^{\alpha_1} T_u(t) \left(2 - \frac{T_u(t)}{\theta_T} \right) - c_{T_u}^{\alpha_1} N(t) T_u(t) \\ s_N^{\alpha_4} - \sigma^{\alpha_2} T_u(t) N(t) - d^{\alpha_4} N \end{bmatrix} \quad (3.30)$$

são, respectivamente, a parte linear e não linear (escolhidas apropriadamente) do modelo (3.3), $u(t) = (T_u(t), N(t))^T$ é a única solução do modelo (3.3) (garantidas pelo Teorema 3.2)

No próximo lema, apresentamos algumas propriedades importantes para o que segue, da matriz A e da função $g(t, u(t))$, escolhidas como em (3.29) e (3.30) que visam verificar que as condições da Proposição 2.7 são satisfeitas.

Lema 3.2.2. *Assuma que os parâmetros do modelo (3.3) sejam todos positivos. Sejam a matriz A como em (3.29) e a função g com em (3.30). Defina ainda a função $H : R_+ \times]0, 1]^2 \rightarrow R^2$, dada por*

$$H(s, \alpha) := s^\alpha I - A = \begin{bmatrix} s^{\alpha_1} + \alpha^{\alpha_1} & 0 \\ 0 & s^{\alpha_2} + d^{\alpha_4} \end{bmatrix}. \quad (3.31)$$

Então:

- i) A matriz A possui uma inversa A^{-1} , com $\|A^{-1}\|_1 = \max\{\alpha^{-\alpha_1}, d^{-\alpha_4}\}$. De maneira análoga $\|A^{-1}\|_1^{-1} = \min\{\alpha^{\alpha_1}, d^{\alpha_4}\}$.
- ii) A função $H(s, \alpha)$ não possui polos no semi-plano complexo para $s > 0$.
- iii) A função $g(t, u(t))$ satisfaz $g(t, 0) = 0$.
- iv) A função $g(t, \cdot)$ é Lipschitz contínua com relação a segunda variável, com constante de Lipschitz

$$L(T_u(t), N(t)) = \max \left\{ \left| 2\alpha^{\alpha_1} \left(1 - \frac{T_u(t)}{\theta_T} \right) - c_{T_u}^{\alpha_1} N(t) \right| + \sigma^{\alpha_4} |N(t)|; \right. \\ \left. |c_{T_u}^{\alpha_1} T_u(t)| + |\sigma^{\alpha_4} T_u(t) + d^{\alpha_4}| \right\}. \quad (3.32)$$

Demonstração. O item i) segue diretamente das hipóteses sobre os parâmetros e do fato da matriz A ser diagonal.

O item ii) segue do fato de A possuir todas as entradas da diagonal negativas.

O item iii) segue diretamente da definição da função g em (3.30).

Segue do Teorema do Valor Médio que

$$\|g(t, u(t)) - g(t, \tilde{u}(t))\| \leq \|J(g(t, \hat{u}(t)))\| \|u(t) - \tilde{u}(t)\|,$$

onde $\hat{u}$ está entre u e $\tilde{u}$ e

$$J(g(t, u(t))) = \begin{bmatrix} 2\alpha^{\alpha_1} \left(1 - \frac{T_u(t)}{\theta_T}\right) - c_{T_u}^{\alpha_1} N(t) & -c_{T_u}^{\alpha_1} T_u(t) \\ -\sigma^{\alpha_4} N(t) & -\sigma^{\alpha_4} T_u(t) - d^{\alpha_4} \end{bmatrix} \quad (3.33)$$

é a matriz Jacobiana de g .

Desta forma, a constante de Lipschitz L pode ser estimada como $L = \|J(g(t, u(t)))\|_1$, como enunciado no item iv) do Lema.

□

Com base na teoria desenvolvida e utilizando o Lema (3.4), podemos agora apresentar o resultado de estabilidade para as soluções estacionárias encontradas.

Teorema 3.2.3. *Assuma os parâmetros e as ordens das derivadas do modelo (3.3) sejam como previamente descritos. Sejam E_1 , E_2 e E_3 as soluções estacionárias estabelecidas no Lema 3.4. Então temos que:*

- E_1 é assintoticamente estável se

$$\max \left\{ \left| 2\alpha^{\alpha_1} - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1} s_N^{\alpha_4}}{d^{\alpha_4}} \right| + \frac{\sigma^{\alpha_4} s_N^{\alpha_4}}{d^{\alpha_4}}; \quad d^{\alpha_4} \right\} \leq \min\{\alpha^{\alpha_1}; \quad d^{\alpha_4}\}.$$

- E_2 é assintoticamente estável se

$$(c_{T_u}^{\alpha_1} + \sigma^{\alpha_4}) \left| \theta_T - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1} \theta_T}{\alpha^{\alpha_1}} \right| |W| + d^{\alpha_4} \leq \min\{\alpha^{\alpha_1}; \quad d^{\alpha_4}\}.$$

- E_3 é assintoticamente estável se

$$(c_{T_u}^{\alpha_1} + \sigma^{\alpha_4}) \left| \theta_T - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1} \theta_T}{\alpha^{\alpha_1}} \right| |M| + d^{\alpha_4} \leq \min\{\alpha^{\alpha_1}; \quad d^{\alpha_4}\}.$$

Demonstração. Segue do Lema 3.2.2 que $H(s)$ não possui polos no semi-plano complexo com $s > 0$.

Segue das escolhas de A como em (3.29) que $\|s^\alpha I - A\|_1 > \|A^{-1}\|_1$, para $s > 0$. Falta ainda verificamos que a segunda condição em (2.41) é satisfeita. Para tal, computamos $L(T_u(t), N(t))$ dada em (3.32) para cada solução estacionária E_i , $i = 1, 2$ e 3 , respectivamente.

Note que

$$L(E_1) = \max \left\{ \left| 2\alpha^{\alpha_1} - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1} s_N^{\alpha_4}}{d^{\alpha_4}} \right| + \frac{\sigma^{\alpha_4} s_N^{\alpha_4}}{d^{\alpha_4}}; \quad d^{\alpha_4} \right\}, \quad (3.34)$$

$$\begin{aligned}
L(E_2) &= \max \left\{ \left| 2\alpha^{\alpha_1} \left(1 - \frac{\theta_T - c_{T_u}^{\alpha_1} \theta_T \alpha^{-\alpha_1} W}{\theta_T} \right) - c_{T_u}^{\alpha_1} W \right| + \sigma^{\alpha_4} |W|; \right. \\
&\quad \left. \left| c_{T_u}^{\alpha_1} \theta_T - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1} \theta_T}{\alpha^{\alpha_1}} W \right| + \left| \sigma^{\alpha_4} \theta_T - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1} \theta_T}{\alpha^{\alpha_1}} W + d^{\alpha_4} \right| \right\}. \\
&= \max \left\{ (c_{T_u}^{\alpha_1} + \sigma^{\alpha_4}) |W|; \quad (c_{T_u}^{\alpha_1} + \sigma^{\alpha_4}) \left| \theta_T - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1} \theta_T}{\alpha^{\alpha_1}} \right| |W| + d^{\alpha_4} \right\}. \\
&= (c_{T_u}^{\alpha_1} + \sigma^{\alpha_4}) \left| \theta_T - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1} \theta_T}{\alpha^{\alpha_1}} \right| |W| + d^{\alpha_4} \tag{3.35}
\end{aligned}$$

analogamente

$$L(E_3) = (c_{T_u}^{\alpha_1} + \sigma^{\alpha_4}) \left| \theta_T - \frac{c_{T_u}^{\alpha_1} \theta_T}{\alpha^{\alpha_1}} \right| |M| + d^{\alpha_4} \tag{3.36}$$

Portanto, os resultados sobre a estabilidade de E_i , para $i = 1, 2, 3$ seguem da respectiva comparação de $L(E_i)$ com $\|A^{-1}\|^{-1}$ estabelecida no Lema 3.2.2, item ii). $\square$

3.3 Simulações numéricas

Nas simulações dos exemplos que apresentamos nesta seção, a solução do modelo (3.3) com condições iniciais (3.4) foi aproximado por uma regra do tipo trapezoidal para equações diferenciais fracionárias proposta e analisada em [24], em uma malha com tamanho uniforme com $h = 10^{-2}$. Adotamos as condições iniciais dadas por $T_u(0) = 5e + 7$ e $N(0) = 32$ e os parâmetros $\alpha = 0.15$, $\theta_T = 1.47 \times 10^8$, $c_{T_u} = 8.68 \times 10^{-10}$, $\sigma = 1.0 \times 10^{-7}$, $d = 4.12 \times 10^{-2}$, $s_N = 3.2 \times 10^3$ foram fixados, assim como propostos em [56].

A Figura 3.1 mostra a dinâmica da solução $u(t) = (T_u(t), N(t))^T$, para distintos valores das ordens das derivadas $(\alpha_1(j), 1)$ com $\alpha_1(j) = 0, 5 + 0, 1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

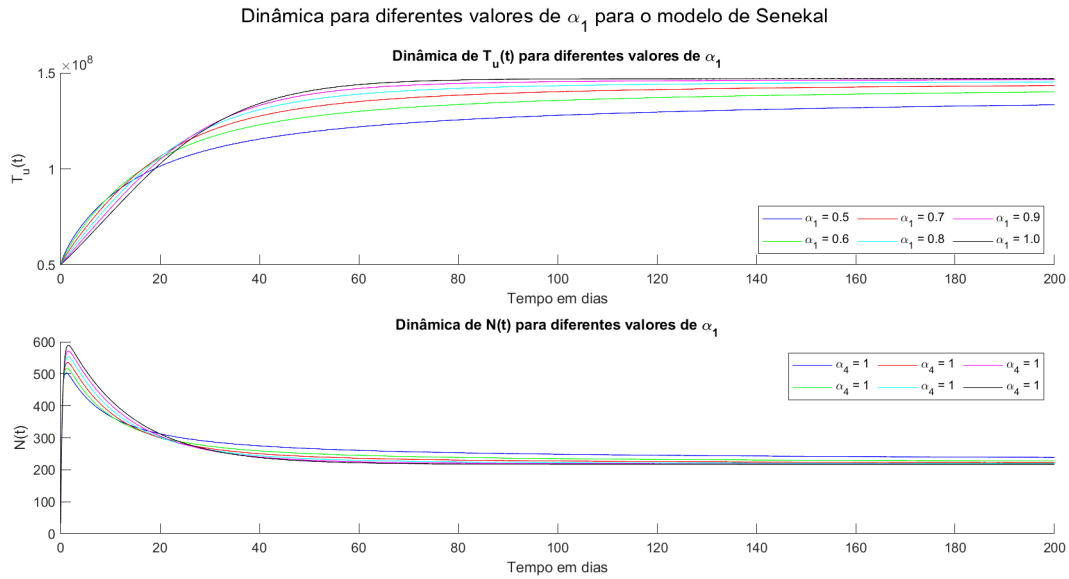


Figura 3.1: Dinâmica do modelo (3.3) com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), 1)$, com $\alpha_1(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

Fonte: do autor.

A Figura 3.1 que o modelo reproduz o comportamento esperado para a dinâmica do crescimento tumoral e da resposta imune quando comparado com os resultados em [56], com $T_u(t)$ (células tumorais) estabilizando-se e $N(t)$ (células *Natural Killer*) aumentando rapidamente no início antes de reduzir e alcançar um estado de equilíbrio. Como não há uma injeção viral no modelo, não há o aumento das células *Natural Killer* após dois meses como ocorre nos resultados de [56]. A ordem da derivada fracionária (α_1) exerce influência significativa nessa dinâmica, afetando tanto a velocidade com que $T_u(t)$ atinge o estado estacionário quanto sua magnitude, o que sugere um impacto direto na persistência do tumor. Da mesma forma, $N(t)$ apresenta variações na rapidez da resposta inicial e no nível de estabilização final, indicando que α_1 interfere na capacidade do sistema imune de controlar o tumor. Valores menores de α_1 parecem acelerar o crescimento inicial do tumor, resultando em um estado estacionário final mais baixo, enquanto valores maiores retardam esse crescimento, sugerindo um controle imune mais eficiente no curto prazo. Além disso, a resposta inicial das células *Natural Killer* é mais rápida para valores maiores de α_1 (menos memória nas células cancerosas).

A Figura 3.2 mostra a dinâmica da solução $u(t) = (T_u(t), N(t))^T$, para distintos valores das ordens das derivadas $(1, \alpha_4(j))$ com $\alpha_1(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

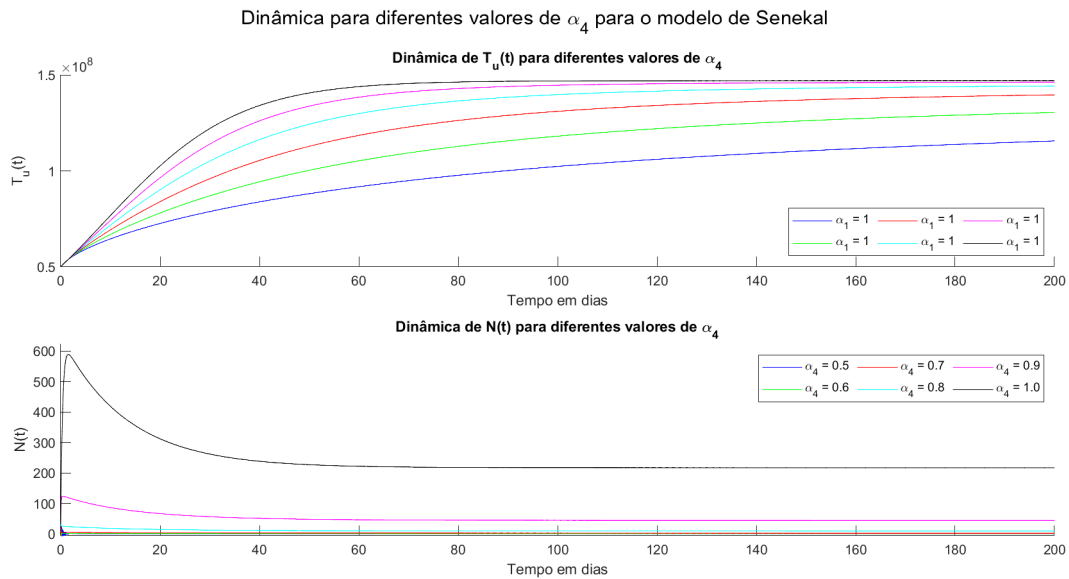


Figura 3.2: Dinâmica do modelo (3.3) com ordens das derivadas $(1, \alpha_4(j))$, com $\alpha_4(j) = 0,5 + 0,1j$, para $j = 0, \dots, 5$.

Fonte: do autor.

Os resultados apresentados na Figura 3.2 sugerem que a existência de memória para a dinâmica das células *Natural Killer* $N(t)$ atrasa consideravelmente o aumento das células cancerosas que crescem até a capacidade de suporte, levando o paciente ao óbito. As células cancerosas atingem a capacidade de suporte próximo de 100 dias quando não há memória nas células *Natural Killer*; em contrapartida, quando a memória é grande ($\alpha_4 = 0.5$), no tempo simulado não atingem a capacidade de suporte. A influência da memória nas células N mudou nitidamente a estabilidade das células *Natural Killer*, quanto menor a memória, maior foi o nível da estabilidade assintótica.

A Figura 3.3 mostra a dinâmica da solução $u(t) = (T_u(t), N(t))^T$, para distintos valores das ordens das derivadas $(\alpha_1(j), 1)$ com $\alpha_1(j) = 0,5 + 0,05j$, para $j = 0, \dots, 5$.

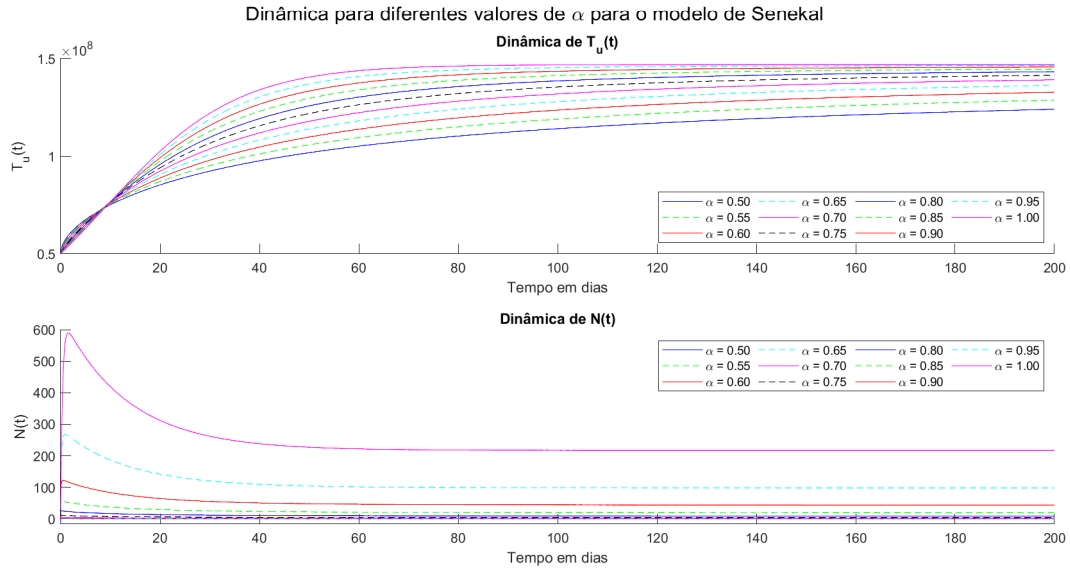


Figura 3.3: Dinâmica do modelo (3.3) com ordens das derivadas $(\alpha_1(j), \alpha_4(j))$, com $\alpha_1(j) = 0,5 + 0,05j$, para $j = 0, \dots, 5$.

Fonte: do autor.

A Figura 3.3 mostra que a dinâmica das células cancerosas $T_u(t)$ passa a aumentar até atingir a capacidade de suporte rapidamente para menores memórias ($\alpha_i \rightarrow 1$). No entanto, a velocidade desse crescimento diminui à medida que α_1, α_4 diminuem. Para as células *Natural Killer* $N(t)$, observa-se uma resposta inicial mais fraca, tendendo a zero rapidamente para os valores de α_1, α_4 baixos (maior memória). Isso sugere que α também modula a resposta imune no modelo. Valores maiores de memória podem representar um sistema imune mais reativo, enquanto valores menores podem representar um sistema imune menos responsivo.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho estudamos o efeito da memória determinada por uma dinâmica de ordem multi-fracionária em dois modelos distintos para o tratamento de câncer por vírus oncolíticos. No primeiro modelo apresentado, estudamos como a dinâmica multi-fracionária afeta a dinâmica tumoral submetida à infecção por vírus. Esta é uma extensão dos trabalhos [58, 59] para uma dinâmica multi-fracionária. Para o segundo modelo, analisamos os efeitos da memória do sistema imunológico, chamadas de células Natural Killer, que possuem sobre a dinâmica tumoral. Este é uma simplificação do modelo proposto em [56] para uma dinâmica multi-fracionária.

Do ponto de vista teórico, mostramos que os modelos estudados são bem postos no sentido de Hadamard (existência, unicidade e dependência contínua da solução dos parâmetros e condições iniciais). Ainda, estabelecemos condições para a estabilidade assintótica das soluções estacionárias dos modelos estudados. Tanto os resultados teóricos (como os numéricos) mostram que as soluções estacionárias e sua estabilidade dependem criticamente das ordens das derivadas no modelo, um contraste com modelos de ordem inteira como concluído em [59].

Ainda, apresentamos resultados numéricos que nos deixam concluir que a existência de memória em altos níveis (ordens das derivadas fracionárias muito menores do que 1) garante um controle tumoral mais eficaz e prolongado, mesmo em cenários sem replicação viral, ao contrário do que acontece se não há memória ($\alpha_j = 1$). Isso sugere que estratégias para induzir ou potencializar a memória imunológica, como o uso de vírus bem treinados ou a combinação com outras imunoterapias, podem aumentar o sucesso da viroterapia. Além disso, a análise do modelo (3.3) que incorpora células *Natural Killer* apontou que a memória dessas células gera um controle do crescimento tumoral mesmo na ausência da terapia viral.

Os cenários simulados apresentados no capítulo 2.2 e na seção 3.3 mostram que a existência de níveis de memória distintos implica em um comportamento não trivial da dinâmica correspondente. A ausência de replicação viral ($k = 0$) exigiu níveis mais elevados de memória imunológica para manter o controle tumoral, indicando que, sem a capacidade do vírus de se multiplicar, a persistência e a efetividade da resposta imune são cruciais. Por outro lado, a presença de replicação viral ($k > 0$) permitiu um controle tumoral mais eficaz com níveis de memória mais baixos, sugerindo que a combinação da replicação viral com uma resposta imune moderada pode ser uma estratégia terapêutica promissora. Além disso, observamos que a memória no componente viral (α_3) desempenhou um papel fundamental na manutenção da população viral e no atraso do ressurgimento tumoral, mesmo sem replicação, ressaltando a importância de "treinar" os vírus para otimizar sua persistência e eficácia. Percebe-se que, quando as células cancerosas possuem memória juntamente e o vírus também, o cenário é mais favorável comparado a quando o vírus possui memória e as células cancerosas não. Logo, pode-se investigar a possibilidade de introduzir memória prévia em pessoas que possuem casos de câncer hereditário. Uma análise mais detalhada está atualmente sob investigação e será apresentada

em contribuições futuras.

As implicações práticas dos resultados aqui descritos podem auxiliar no planejamento de ensaios clínicos, identificando pacientes com maior chance de responder à viroterapia e otimizando os protocolos de tratamento. O efeito da memória imunológica pode levar ao desenvolvimento de vírus oncolíticos bem treinados para atacar células cancerosas com maior precisão e persistência. No entanto, reconhecemos que é crucial ressaltar a necessidade de uma compreensão mais aprofundada das implicações clínicas dos modelos fracionários e a importância de investigar como a terapia viral pode ser aprimorada, possivelmente explorando a implementação de vacinas capazes de induzir memória ao nosso sistema imunológico. Além disso, a realização de estudos *in vitro* e *in vivo* que testem as previsões dos nossos modelos é necessária para validar a relevância clínica e auxiliar no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e a exploração de diferentes regimes de dosagem viral também é necessária.

Como trabalhos futuros, nos propomos a trabalhar com o modelo 3 completo. A ideia é analisar a influência da memória nas células cancerosas (atacadas e não atacadas pelo vírus), células *Natural Killer* e nas células virais. Além disso, nos propomos a entender como a injeção de vírus espaçada no tempo age em uma dinâmica multi-fracionária. Buscando otimizar os intervalos entre as doses para maximizar a resposta terapêutica. Outra direção promissora é investigar a combinação da viroterapia com outras imunoterapias, como inibidores de *checkpoint* imunológicos, para potencializar a resposta imune antitumoral.

Referências Bibliográficas

- [1] Niels Abel. Solution de quelques problèmes à l'aide d'intégrales définies. *Oeuvres*, 1:11–27, 1881.
- [2] S. M. Al-Tuwairqi, N. O. Al-Johani, and E. A. Simbawa. Modeling dynamics of cancer virotherapy with immune response. *Adv. Differ. Equ.*, 438:1–26, 2020.
- [3] Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter. *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science, 2002.
- [4] L. J. S. ALLEN. *An introduction to mathematical biology*. Pearson, 2007.
- [5] U. Anand, A. Dey, A. K. S. Chandel, R. Sanyal, A. Mishra, D. K. Pandey, V. De Falco, A. Upadhyay, R. Kandimalla, A. Chaudhary, J. K. Dhanjal, S. Dewanjee, J. Vallamkondu, and J. M. Pérez de la Lastra. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes Dis.*, 10(4):1367–1401, 2022.
- [6] R.F. CAMARGO. *Cálculo Fracionário e Aplicações*. PhD thesis, Universidade Estadual de Campinas, Abr. 2009.
- [7] RF Camargo and EC de Oliveira. *Cálculo fracionário, Editora Livraria da Física*. 2015.
- [8] Michele Caputo. *Lectures on seismology and rheological tectonics*. 1992.
- [9] Geoffrey M Cooper. *The Cell: A Molecular Approach*. Sinauer Associates, 2000.
- [10] Wodarz D. Gene therapy for killing p53-negative cancer cells: use of replicating versus nonreplicating agents. *Hum Gene Ther.*, 14(2):153–159, 2003.
- [11] Wendy Fernanda de Almeida and Marcos Tadeu De Oliveira Pimenta. O teorema de arzelá-ascoli e sua aplicação em equações diferenciais ordinárias. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, 6(2), 2018.
- [12] Augusto Armando de Castro Júnior. Curso de equações diferenciais ordinárias. *Instituto Nacional de Matemática Pura e Aplicada (IMPA)*, 2009.
- [13] Lokenath Debnath and Dambaru Bhatta. *Integral transforms and their applications*. CRC press, 2014.
- [14] Kai Diethelm. *The analysis of fractional differential equations: An application-oriented exposition using differential operators of Caputo type*. Springer, 2010.
- [15] M. A. Dokuyucu, E. Celik, H. Bulut, and H. M. Baskonus. Cancer treatment model with the caputo-fabrizio fractional derivative. *The European Physical Journal Plus*, 133(92):1–6, 2018.

- [16] José Paulo Carvalho dos Santos et al. Cálculo de ordem fracionária e aplicações. *Sigmae*, 1(1):18–32, 2012.
- [17] José Paulo Carvalho dos Santos, Evandro Monteiro, and Gustavo Borges Vieira. Global stability of fractional sir epidemic model 1. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, 5(1):1–7, 2017.
- [18] J. C. EGELAND, C. E.; BELL. *Introduction to Oncolytic Virotherapy*. Humana Press, 2020.
- [19] Susan Elmore. Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*, 35(4):495–516, 2007.
- [20] Christine E. Engeland, Johannes P.W. Heidebuechel, Robyn P. Araujo, and Adrienne L. Jenner. Improving immunovirotherapies: the intersection of mathematical modelling and experiments. *ImmunoInformatics*, 6:100011, 2022.
- [21] Munazza Fatima, Deeba Amraiz, and Muhammad Tariq Navid. *Oncolytic Virotherapy*, pages 105–126. Springer International Publishing, Cham, 2023.
- [22] Feilim Mac Gabhann, Brian Annex, and Aleksander Popel. Gene therapy from the perspective of systems biology. *Current opinion in molecular therapeutics*, 12(5):570–577, 2010.
- [23] J. Gallegos. Stability and applications of multi-order fractional systems. *DISCRETE AND CONTINUOUS DYNAMICAL SYSTEMS SERIES B*, 27(9):5283–5296, 2022.
- [24] Roberto Garrappa. Trapezoidal methods for fractional differential equations: Theoretical and computational aspects. *Mathematics and Computers in Simulation*, 110:96–112, 2015.
- [25] Stefanie Gerstberger, Qingwen Jiang, and Karuna Ganesh. Metastasis. *Cell*, 186(8):1564–1579, 2023.
- [26] Ana Carla Ferreira Nicola Gomes. Modelo comportamental sirc fracionário. Master’s thesis, Universidade Federal do Rio Grande, 2018.
- [27] Hamilton Luiz Guidorizzi. *Um curso de cálculo, vol. 1*. Grupo Gen-LTC, 2012.
- [28] Ela Guo and Hana M. Dobrovolny. Mathematical modeling of oncolytic virus therapy reveals role of the immune response. *Viruses*, 15(9), 2023.
- [29] D. M. HAUSMAN. What is cancer. *Perspectives in Biology and Medicine*, 62(4):778–784, 2019.
- [30] K Hinderer, U Rieder, and M Stirglitz. *Dynamic Optimization: Deterministic and Stochastic Models*. Springer, 2017.

- [31] M. Huang, Y. Liu, and Q. Yan. Nk cells as powerful therapeutic tool in cancer immunotherapy. *Adv. Differ. Equ.*, 47:733–757, 2025.
- [32] Muhammad Idrees, Abeer S. Alnahdi, and Mdi Begum Jeelani. Mathematical modeling of breast cancer based on the caputo–fabrizio fractal-fractional derivative. *Fractal and Fractional*, 7(11), 2023.
- [33] Dongwook Kim, Dong-Hoon Shin, and Chang K. Sung. The optimal balance between oncolytic viruses and natural killer cells: A mathematical approach. *Mathematics*, 10(18), 2022.
- [34] Christoph A. Klein. The metastasis cascade. *Science*, 321(5897):1785–1787, 2008.
- [35] N.L. Komarova and D. Wodarz. *Targeted Cancer Treatment in Silico*. Birkhäuser, 2014.
- [36] Pushpendra Kumar, Vedat Suat Erturk, and Ab. Fractional time-delay mathematical modeling of oncolytic virotherapy. *Chaos, Solitons & Fractals*, 150:111123, 2021.
- [37] Elon Lages Lima. *curso de análise vol.1*. 2019.
- [38] D. Lin, Y. Shen, and T. Liang. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions. *Sig Transduct Target Ther*, 156(8):1–25, 2023.
- [39] Joseph Liouville. Mémoire sur le théorème des fonctions complémentaires. *Journal für die reine und angewandte Mathematik*, 1834(11):1–19, 1834.
- [40] Milena Rodrigues Maciel. *Modelagem Fracionária Aplicada à Dinâmica Tumoral de Câncer de Mama*. PhD thesis, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, 2023.
- [41] Khaphetsi Joseph Mahasa, Rachid Ouifki, Amina Eladdadi, and Lisette de Pillis. A combination therapy of oncolytic viruses and chimeric antigen receptor t cells: a mathematical model proof-of-concept. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 19(5):4429–4457, 2022.
- [42] Joseph Malinzi, Kevin Bosire Basita, Sara Padidar, and Henry Ademola Adeola. Prospect for application of mathematical models in combination cancer treatments. *Informatics in Medicine Unlocked*, 23:100534, 2021.
- [43] G. Marelli, A. Howells, N. R. Lemoine, and Y. Wang. Oncolytic Viral Therapy and the Immune System: A Double-Edged Sword Against Cancer. *Front Immunol*, 9(888):1–8, 2018.
- [44] S. A. Navarro, E. Carrillo, C. Griñán-Lisón, A. Martín, M. Perán, J. A. Marchal, and H. Boulaiz. Cancer suicide gene therapy: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 26(9):1095–1104, 2016.

- [45] Zaid Odibat and Nabil Shawagfeh. Generalized taylor's formula. *Applied Mathematics and Computation*, 186(1):286–293, 2007.
- [46] S. Omer and H. Mambili-Mamboundou. Assessing the impact of immunotherapy on oncolytic virotherapy in the treatment of cancer. *J. Appl. Math. Comput.*, 70(1):4793–4825, 2024.
- [47] Manuel D Ortigueira and JA Tenreiro Machado. What is a fractional derivative? *Journal of computational Physics*, 293:4–13, 2015.
- [48] R. Padmanabhan, N. Meskin, and A-E. A. Moustafa. *Mathematical Models of Cancer and Different Therapies*. Springer, 1nd edition, 2021.
- [49] Hannah Rabinowich, Michael Banks, Torsten Reichert, Theodore Logan, John Kirkwood, and Theresa Whiteside. Expression and activity of signaling molecules in t lymphocytes obtained from patients with metastatic melanoma before and after interleukin 2 therapy. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2(8):1263–1274, 1996.
- [50] Herrmann Richard. *Fractional calculus: an introduction for physicists*. World Scientific, 2014.
- [51] Bertram Ross. The development of fractional calculus 1695–1900. *Historia Mathematica*, 4(1):75–89, 1977.
- [52] Bertram Ross. *Fractional calculus and its applications: proceedings of the international conference held at the University of New Haven, June 1974*, volume 457. Springer, 2006.
- [53] Ronald Ross. *Report on the Prevention of Malaria in Mauritius*. Waterlow, 1908.
- [54] R Rossato. *Extensões da Equação de Difusão: Soluções*. PhD thesis, Universidade Estadual de Maringá, 2011.
- [55] Walter Rudin et al. *Principles of mathematical analysis*, volume 3. McGraw–hill New York, 1964.
- [56] N. S. Senekal, K. J. Mahasa, A. Eladdadi, L. Pillis, and R. Ouifki. Natural killer cells recruitment in oncolytic virotherapy: A mathematical model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 83(3):1–51, 2021.
- [57] Jorge Sotomayor. *Lições de Equações Diferenciais Ordinárias*, volume 11. Instituto de Matemática Pura e Aplicada, CNPq, 1979.
- [58] R. Tavoni. *MODELOS FRACIONÁRIOS DE TERAPIA GÊNICA PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER*. PhD thesis, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, 2023.

- [59] R. Tavoni, P. F. A. Mancera, and R. F. Camargo. Stability analysis of a fractional virotherapy model for cancer treatment. *Revista Colombiana de Matemáticas*, 55(2):117–196, 2021.
- [60] G Teodoro, DS Oliveira, and E Oliveira. Sobre derivadas fracionárias. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, 40(2), 2018.
- [61] A. Tsygvintsev, S. Marino, and D. Kirschner. A mathematical model of gene therapy for the treatment of cancer. In *Mathematical Methods and Models in Biomedicine*, pages 367–385, 2012.
- [62] Tao Wang and Haiyan Xu. Multi-faced roles of reactive oxygen species in anti-tumor T cell immune responses and combination immunotherapy. *Exploration of Medicine*, 3(1):77–98, 2022.
- [63] D. Wodarz. Computational modeling approaches to studying the dynamics of oncolytic viruses. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 10(3):939–957, 2013.
- [64] D. Wodarz and N. Komarova. *Dynamics of cancer: mathematical foundations of oncology*. World Scientific, 1nd edition, 2014.
- [65] Y. Zhao, D. H. Lam, J. Yang, J. Lin, C. K. Tham, W. H. Ng, and S. Wang. Retracted article: Targeted suicide gene therapy for glioma using human embryonic stem cell-derived neural stem cells genetically modified by baculoviral vectors. *Gene Therapy*, 19(2):189–200, 2012.
- [66] Borwein Zucker. 92.34 the cubic equation-a new look at the irreducible case. *The Mathematical Gazette*, 92(524):264–268, 2008.
- [67] Željko Bajzer, Thomas Carr, Krešimir Josić, Stephen J. Russell, and David Dingli. Modeling of cancer virotherapy with recombinant measles viruses. *Journal of Theoretical Biology*, 252(1):109–122, 2008.

5 APÊNDICES

5.1 Aporte teórico do Cálculo Fracionário

A história do Cálculo de Ordem Arbitrária, popularmente conhecido como Cálculo Fracionário, se funde com a história do Cálculo Diferencial e Integral clássico. Segundo [7, 51], sua primeira aparição é em uma carta escrita por L'Hospital ao seu amigo Leibniz, em 1695, na qual o significado de uma derivada de ordem $\frac{1}{2}$ é proposto e discutido. Anos depois da resposta de Leibniz, alguns matemáticos como Euler, Laplace, Lacroix e Fourier [54] iniciaram as primeiras discussões teóricas sobre o Cálculo Fracionário. Contudo, como a maioria das construções matemáticas, seus desenvolvimentos iniciais limitavam-se ao campo da matemática pura, sem grandes aplicações em outras áreas [6]. Só em 1823 Niels Henri Abel [1] fez a primeira aplicação utilizando o Cálculo Fracionário à solução de uma equação integral advinda do problema da tautócrona. Posteriormente, Joseph Liouville [39], provavelmente atraído pelos estudos de Abel, propôs uma das primeiras definições de uma derivada de ordem arbitrária [39]. Além disso, Liouville foi uma das primeiras pessoas a tentar resolver equações diferenciais por meio da operação fracionária, mas sua definição tinha limitações para tanto.

A partir daí os avanços passaram a ser significativos. Destaca-se a unificação da definição de derivadas fracionárias abordadas por Riemann e Liouville, por Grünwald, no ano de 1867 [53], e que podem ser consideradas como uma generalização do cálculo clássico as quais serão discutidas em mais detalhes na Seção 5.2. Em 1969, Michele Caputo propôs uma nova definição para derivada de ordem arbitrária, a fim de resolver um problema de viscoelasticidade, e.g., [60], que veremos em detalhes na Seção 5.3. Posteriormente, em 1992, Caputo fez outras contribuições relevantes com relação a soluções de equações diferenciais fracionárias com condições iniciais aplicadas a problemas de sismologia [8].

Existem muitas definições de operadores fracionários na literatura. Podemos citar: Riemann-Liouville, Caputo, Grünwald-Letnikov, Hilfer, Weyl, Hadamard, Caputo-Hadamard e Caputo-Fabrizio, entre outras [60], porém nem todas serão enunciadas nessa proposta. Abordamos mais profundamente neste trabalho as derivadas fracionárias no sentido de Riemann-Liouville. Esta, que por uma questão histórica, é a mais difundida na literatura. E abordamos a definição no sentido de Caputo, haja vista que essa abordagem é mais conveniente para um problema físico contendo condições iniciais e/ou de contorno, ambas definidas em termos da integral fracionária.

Mesmo no cálculo clássico, temos uma relação muito estreita entre o operador diferencial e o operador integral. É um dos objetivos do cálculo fracionário manter essa relação em um sentido adequadamente generalizado. Inicialmente, fizemos a formalização da integral fracionária segundo Riemann-Liouville. Em seguida, a definição de derivada fracionária será feita a partir das ideias de Riemann-Liouville e também de Caputo.

Definição 5.1.1. Denotamos por D o operador que mapeia uma função diferenciável em sua derivada, de forma que

$$Df(t) = f'(t).$$

Definimos o operador J_a para funções integráveis definidas em conjuntos compactos e sua primitiva centrada em a , de forma que

$$J_a f(t) = \int_a^t f(s) ds,$$

para $a \leq t \leq b$. Para $\alpha \in N$, usamos o símbolo D^α e J_a^α para denotar a α -ésima iterada de D e J_a , respectivamente. Assim, $D^\alpha := DD^{\alpha-1}$, com $D^1 = D$ e $J_a^\alpha = J_a J_a^{\alpha-1}$, com $J_a^1 = J_a$.

Alguns resultados que seguem diretamente da definição do operador de derivação e de integração, por isso não serão demonstrados, são os seguintes:

Lema 5.1.1. *Seja f uma função integrável em $[a, b]$. Então, para qualquer $a \leq t \leq b$ temos*

$$J_a^\alpha f(t) = \frac{1}{(\alpha - 1)!} \int_a^t (t - s)^{\alpha-1} f(s) ds. \quad (5.1)$$

Sejam $\eta > \alpha$, com $\eta, \alpha \in N$. Para qualquer função f que possui α -ésima derivadas contínuas em $[a, b]$ vale

$$D^\alpha f = D^\eta J_a^{\eta-\alpha} f. \quad (5.2)$$

O cálculo de ordem fracionária busca a generalização do resultado acima, para $\alpha \notin N$. Para isso, partimos do Lema 5.1.1, notando a necessidade de generalizar a noção de fatorial. Isso é feito com a função Gamma de Euler definida como a seguir:

Definição 5.1.2. *A função $\Gamma : (0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$, conhecida como função Gamma de Euler, é definida por:*

$$\Gamma(t) := \int_0^\infty s^{t-1} e^{-s} ds. \quad (5.3)$$

Maiores resultados e discussões sobre a função Gamma de Euler podem ser encontrados em [7, 14, 50].

Definição 5.1.3 (Função de Mittag-Leffler). *Considere a definição da função Gamma de Euler definida em 5.1.2. Então, a função*

$$E_\alpha(z) := \sum_{j=0}^{\infty} z^j (\Gamma(j\alpha + 1))^{-1} \quad (5.4)$$

é conhecida como a função de Mittag-Leffler de ordem α .

Seja $\alpha_1, \alpha_2 > 0$, a função E_{α_1, α_2} definida por

$$E_{\alpha_1, \alpha_2}(z) := \sum_{j=0}^{\infty} z^j (\Gamma(j\alpha_1 + \alpha_2))^{-1} \quad (5.5)$$

é conhecida como a função de Mittag-Leffler de dois parâmetros e pode ser escrita E e chamada função de Mittag-Leffler com multi parâmetros

$$E_{(\alpha_{11}, \alpha_{12}, \dots, \alpha_{1k}), (\alpha_{21}, \alpha_{22}, \dots, \alpha_{2k})}(z) := \sum_{j=0}^{\infty} z^j \prod_{n=1}^k (\Gamma(j\alpha_{1n} + \alpha_{2n}))^{-1} \quad (5.6)$$

Uma propriedade importante da função de Mittag-Leffler $E_{\alpha}(z)$ é o seu comportamento assintótico, discutido no lema a seguir.

Lema 5.1.2. [14, Teorema 4.4] *Seja $\alpha \in \mathbf{R}_+$. Então, a função de Mittag-Leffler (5.4) satisfaz:*

- *i) A função $E_{\alpha}(re^{i\phi}) \Rightarrow 0$ para $r \Rightarrow \infty$ se $|\phi| > \frac{\alpha\pi}{2}$;*
- *ii) A função $E_{\alpha}(re^{i\phi})$ permanece limitada para $r \Rightarrow \infty$, se $|\phi| = \frac{\alpha\pi}{2}$;*
- *iii) A função $|E_{\alpha}(re^{i\phi})| \Rightarrow \infty$ para $r \Rightarrow \infty$ se $|\phi| < \frac{\alpha\pi}{2}$.*

Com o passar dos anos, muitas definições de operadores de derivada de ordem arbitrária surgiram; assim, os pesquisadores da área decidiram que estes deveriam cumprir alguns critérios. O primeiro a formular foi Ross, em 1975 [52], definindo cinco itens os quais um operador de derivada deveria cumprir e, quarenta anos depois, em 2015, [47] propuseram uma reformulação desse critério, também composta por cinco itens:

- 1) A derivada de uma função analítica é analítica;
- 2) Quando a ordem é inteira, a derivada fracionária (D) dá o mesmo resultado que a derivada comum.
- 3) A derivada de ordem zero de uma função retorna a própria função.
- 4) O operador deve ser linear.
- 5) A lei do índice é válida (onde α e β são a ordem da derivada), ou seja,

$$D^{\alpha_1} D^{\alpha_2} f(t) = D^{\alpha_1 + \alpha_2} f(t) \quad \text{para} \quad \alpha_1 > 0 \quad e \quad \alpha_2 > 0. \quad (5.7)$$

Nas próximas seções 5.2 e 5.3 respectivamente, definimos as derivadas de ordem fracionária segundo Riemann-Liouville e Caputo.

5.2 Derivadas Fracionárias Segundo Riemann-Liouville

A definição, segundo Riemann-Liouville, para derivadas de ordem fracionária é usada na resolução de diversos problemas físicos [14], como os apresentados em [50]. Porém a definição permeia a ideia da primitização, ou seja, no fato de que a derivada é a operação inversa da

integral, como sugere o Teorema Fundamental do Cálculo [27]. Em resumo, podemos considerar que a derivada de ordem fracionária segundo Riemann–Liouville, nada mais é que a derivada de ordem inteira de uma determinada integral de ordem fracionária [14]. Primeiramente, apresentamos a definição de funções integráveis segundo Lebesgue, interessantes para essa proposta.

Definição 5.2.1. *Seja $1 \leq q < \infty$. Denotamos por $L_q[a, b]$ o espaço das funções q integráveis segundo Lebesgue: $L_q[a, b] := \{f : [a, b] \rightarrow \mathbb{R} ; f \text{ é mensurável em } [a, b] \text{ e } \int_a^b |f(s)|^q ds < \infty\}$.*

Passamos à motivação da definição da integral fracionária, que surgiu através do seguinte conceito: Seja $f : I \rightarrow \mathbb{R}$ uma função contínua por partes no intervalo $I := [0, \infty)$ e integrável em I . Denotamos por $Jf(t)$ o seguinte operador integral.

$$Jf(t) = \int_0^t f(s)ds, \quad (5.8)$$

e por

$$J^k f(t) = J(J^{k-1} f(t)),$$

a composição do operador J , k vezes, para $k \in \mathbb{N}$.

Observamos que:

$$J^2 f(t) = JJf(t) = \int_0^t Jf(s)ds = \int_0^t \int_0^s f(v)dvds.$$

Pelo Teorema de Fubini [16], temos:

$$J^2 f = \int_0^t \int_0^s f(v)dvds = \int_0^t \left(\int_v^t f(v)ds \right) dv = \int_0^t f(v)(t-v)dv.$$

Analogamente,

$$J^3 f = \int_0^t \int_0^s f(m)(s-m)dm ds = \int_0^t \int_m^t f(m)(s-m)ds dm = \int_0^t f(m) \frac{(t-m)^2}{2} dm.$$

Usando esse procedimento sucessivamente, obtemos a seguinte expressão para integral com o operador $J^\alpha f$:

$$J^\alpha f = \int_0^t \frac{(t-s)^{\alpha-1}}{(\alpha-1)!} f(s)ds. \quad (5.9)$$

Agora, utilizando a definição da função $\Gamma(\alpha)$ e suas propriedades, podemos escrever a integral (5.9) como:

$$J^\alpha f = \int_0^t \frac{(t-s)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} f(s)ds = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} f(s)ds. \quad (5.10)$$

Sabendo que (5.10) é contínua e está bem definida para $\alpha \in \mathbb{R}_+$. Assim, surgiu a integral

fracionária segundo Riemann-Liouville.

Definição 5.2.2. (*Integral de ordem fracionária segundo Riemann- Liouville*) Dado $\alpha \in \mathbb{R}_+$ e $f(t) \in L_1[a, b]$, o operador da integral fracionária segundo Riemann-Liouville, denotado por J_a^α , é dado por,

$$J_a^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_a^t (t-s)^{(\alpha-1)} f(s) ds \quad (5.11)$$

onde $a \leq t \leq b$.

Definindo a função $\Phi_\alpha = \frac{t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)}$, para $t > 0$ e fazendo o produto de convolução entre as funções f e ϕ , temos:

$$(\phi_\alpha * f)(t) = \int_0^t \phi_\alpha(t-s) f(s) ds = \int_0^t \frac{(t-s)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} f(s) ds = J^\alpha f(t). \quad (5.12)$$

Portanto, a definição da integral pode ser interpretada como o produto de convolução entre as funções ϕ_α e f .

Teorema 5.2.1. *Sejam $\alpha, \eta \geq 0$, então temos que $J^\alpha J^\eta = J^{(\alpha+\eta)}$. Em particular vale propriedade comutativa $J^\alpha J^\eta = J^\eta J^\alpha$.*

Demonstração. Seja f uma função suficientemente suave. Pela relação (5.12) temos:

$$(J^\alpha f)(t) = \phi_\alpha(t) * f(t). \quad (5.13)$$

Vamos verificar que:

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

De fato,

$$\phi_\alpha(t) * \phi_\eta(t) = \int_0^t \frac{(t-y)^{(\alpha-1)}}{\Gamma(\alpha)} \frac{y^{\eta-1}}{\Gamma(\eta)} dy = \int_0^t \frac{t^{\alpha-1} \left(1 - \frac{y}{t}\right)^{(\alpha-1)}}{\Gamma(\alpha)} \frac{y^{\eta-1}}{\Gamma(\eta)} dy. \quad (5.14)$$

Seja $u = \frac{y}{t}$, temos:

$$\begin{aligned} \phi_\alpha(t) * \phi_\eta(t) &= \frac{t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\eta)} \int_0^1 (1-u)^{\alpha-1} (ut)^{\eta-1} t du \\ &= \frac{t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\eta)} \int_1^0 (1-u)^{\alpha-1} u^{\eta-1} t^\eta du \\ &= \frac{t^{\alpha+\eta-1}}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\eta)} \int_0^1 (1-u)^{\alpha-1} u^{\eta-1} du. \end{aligned}$$

Fazendo a mudança de variável $f = 1 - u$, obtemos:

$$\phi_\alpha(t) * \phi_\eta(t) = \frac{t^{\alpha+\eta-1}}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\eta)} \int_0^1 f^{(\alpha-1)} (1-f)^{\eta-1} df.$$

Multiplicando e dividindo por $\Gamma(\alpha + \eta)$, obtemos:

$$\phi_\alpha(t) * \phi_\eta(t) = \frac{t(\alpha + \eta - 1)\Gamma(\alpha + \eta)}{\Gamma(\alpha + \eta)\Gamma(\alpha)\Gamma(\eta)} \int_0^1 f^{(\alpha-1)}(1-f)^{\eta-1} df. \quad (5.15)$$

Considerando a função β definida como $\beta(\alpha, \eta) = \frac{\Gamma(\alpha)\Gamma(\eta)}{\Gamma(\alpha+\eta)} = \int_0^1 f^{(\alpha-1)}(1-f)^{\eta-1} df$ e relacionando as funções β e Γ , substituindo em (5.15) (Para as relações entre β e Γ consulte [6]), temos:

$$\phi_\alpha(t) * \phi_\eta(t) = \frac{t^{(\alpha+\eta-1)}}{\Gamma(\alpha + \eta)\beta(\alpha, \eta)} \beta(\alpha, \eta) = \frac{t^{(\alpha+\eta-1)}}{\Gamma(\alpha + \eta)} = \phi_{\alpha+\eta}(t) \quad (5.16)$$

Portanto, juntando (5.13) e (5.16), obtemos:

$$(J^\alpha J^\eta f)(t) = \phi_\alpha(t) * J^\eta f(t) = \phi_\alpha(t) * \phi_\eta(t) * f(t) = \phi_{\alpha+\eta}(t) * f(t) = (J^{\alpha+\eta} f)(t).$$

□

Após mostrarmos como se comporta o operador integral de ordem fracionária, passamos à definição da derivada de ordem fracionária segundo Riemann-Liouville. Como vemos, há uma grande diferença para o caso clássico, onde tanto η como α são inteiros. A principal delas é que agora o operador integral fracionário, definido em (5.1) depende da escolha do ponto a , e por conseguinte, a derivada também dependerá desse ponto. Nós, portanto, chegamos à seguinte definição se escolhermos o valor de $\eta = [\alpha]$, notação do menor inteiro maior que α .

Definição 5.2.3. *Seja $\alpha \in \mathbb{R}_+$, $f \in C^1[a, b]$ e $\eta = [\alpha]$. Definimos o operador derivada fracionária segundo Riemann-Liouville de ordem $\alpha \in \mathbb{R}_+$, denotado por D_a^α , como*

$$D_a^\alpha f(t) = D^\eta J_a^{\eta-\alpha} f(t). \quad (5.17)$$

O próximo resultado garante sob quais condições a derivada de ordem fracionária segundo Riemann-Liouville está bem definida.

Lema 5.2.2. *Seja $f \in C^1[a, b]$ e $0 < \alpha < 1$, então $D_a^\alpha f$ existe em quase toda parte em $[a, b]$. Além disso $D_a^\alpha f \in L_q[a, b]$ para $1 \leq q \leq \frac{1}{\alpha}$ e*

$$D_a^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \left(\frac{f(a)}{(t-a)^\alpha} + \int_a^t f'(s)(s-t)^{-\alpha} dt \right).$$

Demonstração. Usando a definição da derivada fracionária segundo Riemann-Liouville e $f \in$

C^1 temos

$$\begin{aligned}
D_a^\alpha f(t) &= \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \frac{d}{dt} \int_a^t f(s)(s-t)^{-\alpha} ds \\
&= \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \frac{d}{dt} \int_a^s \left(f(a) + \int_a^t (f'(u)du) \right) (s-t)^{-\alpha} dt \\
&= \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \frac{d}{ds} \left(f(a) \int_a^s \frac{dt}{(s-t)^\alpha} + \int_a^s \int_a^s f'(u)(u-t)^{-\alpha} dudt \right) \\
&= \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \left(\frac{f(a)}{(s-a)^\alpha} + \frac{d}{ds} \int_a^s \int_a^t f'(u)(s-t)^{-\alpha} dudt \right).
\end{aligned}$$

Utilizando o teorema de Fubini [16] chegamos no seguinte resultado

$$D_a^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \left(\frac{f(a)}{(s-a)^\alpha} + \frac{d}{ds} \int_a^s f'(u) \frac{(s-u)^{1-\alpha}}{1-\alpha} du \right).$$

□

A declaração de integrabilidade é uma consequência imediata dessa representação utilizando os resultados clássicos da teoria da integração de Lebesgue [55].

Teorema 5.2.3. *Sejam $\alpha_1, \alpha_2 \geq 0$, $\varphi \in L_1[a, b]$ e $f = J_a^{\alpha_1+\alpha_2}\varphi$. Então, temos*

$$D_a^{\alpha_1} D_a^{\alpha_2} f = D_a^{\alpha_1+\alpha_2} f. \quad (5.18)$$

Demonstração. Primeiramente,

$$D_a^{\alpha_1} D_a^{\alpha_2} f = D_a^{\alpha_1} D_a^{\alpha_2} J_a^{\alpha_1+\alpha_2} \varphi = D^{[\alpha_1]} J_a^{[\alpha_1]-\alpha_1} D^{[\alpha_2]} J_a^{[\alpha_2]-\alpha_2} J_a^{\alpha_1+\alpha_2} \varphi.$$

Considerando as propriedades do operador integral, obtidas no Teorema 5.2.1, temos que

$$D_a^{\alpha_1} D_a^{\alpha_2} f = D^{[\alpha_1]} J_a^{[\alpha_1]-\alpha_1} D^{[\alpha_2]} J_a^{[\alpha_2]+\alpha_1} \varphi = D^{[\alpha_1]} J_a^{[\alpha_1]-\alpha_1} D^{[\alpha_2]} J_a^{[\alpha_2]-\alpha_2} J_a^{\alpha_1} \varphi.$$

Segundo [14] esse resultado é equivalente a:

$$D_a^{\alpha_1} D_a^{\alpha_2} f = D^{[\alpha_1]} J_a^{[\alpha_1]-\alpha_1} J_a^{\alpha_1} \varphi = D^{[\alpha_1]} J_a^{[\alpha_1]} \varphi.$$

Utilizando as propriedades do operador integral, temos

$$D_a^{\alpha_1} D_a^{\alpha_2} f = \varphi,$$

o que implica na demonstração de que $D_a^{\alpha_1+\alpha_2} f = \varphi$. □

O próximo resultado mostra que a derivada de ordem fracionária é o operador inverso à esquerda do operador integral de ordem fracionária.

Teorema 5.2.4. *Seja $\alpha \geq 0$. Para cada $f \in L_1[a, b]$, temos*

$$D_a^\alpha J_a^\alpha f = f.$$

Demonstração. Usando propriedades de integração e o Teorema 5.2.1, temos:

$$D_a^\alpha J_a^\alpha f(t) = D^n J^{n-\alpha} J_a^\alpha f(t) = D^n J_a^n f(t) = f(t).$$

□

Apesar da complexidade da definição, o operador de ordem fracionária compartilha de algumas propriedades importantes dos operadores de derivação de ordem inteira.

Teorema 5.2.5. *O operador de diferenciação fracionária é linear. Em outras palavras, sejam f_1 e f_2 funções em $C^1[a, b]$ e $c_1, c_2 \in \mathbb{R}$ então*

$$D_a^\alpha(c_1 f_1 + c_2 f_2) = (c_1 D_a^\alpha f_1 + c_2 D_a^\alpha f_2).$$

Demonstração. Segue imediata consequência da definição de D_a^α . □

Exemplo 5.2.6. *Seja $h(t) = 1$ (função constante), então a derivada fracionária segundo Riemann-Liouville de ordem $\frac{1}{2}$ é:*

$$D_t^{\frac{1}{2}}(1) = D^1[J^{\frac{1}{2}}(1)] = D^1\left[\frac{\Gamma(0+1)}{\Gamma(0-\frac{1}{2}+1)}t^{-\frac{1}{2}+0}\right].$$

Como, $\Gamma(\frac{1}{2}) = \sqrt{\pi}$ e $\Gamma(1) = 1$, temos:

$$D_t^{\frac{1}{2}}(1) = \frac{\Gamma(1)}{\Gamma(\frac{1}{2})}t^{-\frac{1}{2}} = \frac{(1)t^{-\frac{1}{2}}}{\sqrt{\pi}} = \frac{t^{-\frac{1}{2}}}{\sqrt{\pi}} = \frac{1}{\sqrt{\pi t}} \neq 0.$$

Observação 5.2.1. *Podemos observar que a derivada de ordem fracionária segundo Riemann-Liouville de uma constante não é nula, isso implica que essa derivada não pode ser considerada como uma taxa de variação, no sentido usual.*

5.3 Derivadas Fracionárias Segundo Caputo

Na seção anterior, apresentamos a definição da derivada de ordem fracionária segundo Riemann-Liouville, que como já salientado, podemos considerar que nada mais é que, a derivada de ordem inteira de uma integral de ordem fracionária. Nesta seção apresentamos a definição da derivada de ordem fracionária segundo Caputo. Esta é similar à de Riemann-Liouville, porém invertendo a ordem de integração e derivação, como será mostrado a seguir, em uma definição preliminar:

Definição 5.3.1. *Seja $\alpha \in \mathbb{R}_+$, $f \in C^1[a, b]$ e $\eta = \lceil \alpha \rceil$. O operador $\hat{D}_a^\alpha$, é definido por*

$$\hat{D}_a^\alpha f = J_a^{\eta-\alpha} D^\eta f, \quad (5.19)$$

para qualquer $D^\eta f \in L_1[a, b]$

Os próximos resultados garantem sob quais condições o operador fracionário segundo Caputo está bem definido.

Teorema 5.3.1. *Sejam $\alpha \geq 0$, $\eta = \lceil \alpha \rceil$ e $f \in C^\eta[b, c]$. Então*

$$\hat{D}_a^\alpha f = D_a^\alpha (f - T_{\eta-1}[f; a]),$$

onde $T_{\eta-1}[f; a]$ é o polinômio de Taylor de grau $(\eta - 1)$ para f .

Observe que a expressão no lado direito da equação existe se, $D_a^\alpha f$ existe e f possui $\eta - 1$ derivadas em a , esta última condição assegura que o polinômio de Taylor existe.

Definição 5.3.2. *(Operador Diferencial de Caputo de Ordem Fracionária) Sejam $\alpha \geq 0$ e f seja tal que $D_a^\alpha (f - T_{\eta-1}[f; a])$ exista, onde $\eta = \lceil \alpha \rceil$. Então,*

$$D_{*a}^\alpha f = D_a^\alpha (f - T_{\eta-1}[f; a]). \quad (5.20)$$

O operador D_{*a}^α é chamado de operador diferencial de Caputo de ordem α .

Demonstração. Observe que, para o caso de $\alpha \in N$ a afirmação é trivial. Logo temos que analisar o caso $\alpha \notin N$. Neste caso, consideramos η como o primeiro inteiro tal que $\eta > \alpha$. Assim, temos

$$\begin{aligned} D_a^\alpha (f - T_{\eta-1}[f; a]) &= D^\eta J_a^{\eta-\alpha} (f - T_{\eta-1}[f; a])(t) \\ &= \frac{d^\eta}{ds^\eta} \int_a^s \frac{(s-t)^{\eta-\alpha-1}}{\Gamma(\eta-\alpha)} (f(t) - T_{\eta-1}[f; a](t)) dt. \end{aligned}$$

Primeiramente, fizemos a integração, a qual resulta em

$$\begin{aligned} &\int_a^t \frac{1}{\Gamma(\eta-\alpha)} (f(s) - T_{\eta-1}[f; a](s)) (t-s)^{\eta-\alpha-1} ds \\ &= -\frac{1}{\Gamma(\eta-\alpha+1)} [(f(s) - T_{\eta-1}[f; a](s)) (t-s)^{\eta-\alpha}]_{x=a}^{x=t} \\ &+ \frac{1}{\Gamma(\eta-\alpha+1)} \int_a^t (D(f(s)) - D(T_{\eta-1}[f; a](s))) (t-s)^{\eta-\alpha} ds. \end{aligned} \quad (5.21)$$

Note que o termo fora da integral é zero (o primeiro fator desaparece no limite inferior, o segundo desaparece no limite superior). Portanto, Equação 5.21 é zero. Assim,

$$J_a^{\eta-\alpha} (f - T_{\eta-1}[f; a]) = J_a^{\eta-\alpha+1} D(f - T_{\eta-1}[f; a])$$

Repetindo este processo um número total de η vezes resulta em

$$J_a^{\eta-\alpha} (f - T_{\eta-1}[f; a]) = J_a^{2\eta-\alpha} D^\eta (f - T_{\eta-1}[f; a]) = J_a^\eta J_a^{\eta-\alpha} D^\eta (f - T_{\eta-1}[f; a]).$$

Observe que $D^\eta T_{\eta-1}[f; a] \equiv 0$ porque $T_{\eta-1}[f; a]$ é um polinômio de grau $\eta - 1$. Logo

$$J_a^{\eta-\alpha} (f - T_{\eta-1}[f; a]) = J_a^\eta J_a^{\eta-\alpha} D^\eta f.$$

Segue do Teorema 5.3.1 que

$$D_a^\alpha (f - T_{\eta-1}[f; a]) = D^\eta J_a^\eta J_a^{\eta-\alpha} D^\eta f = J_a^{\eta-\alpha} D f = \hat{D}_a^\alpha f.$$

□

Os próximos resultados estabelecem relações entre as derivadas de ordem fracionária de Riemann-Liouville e Caputo.

Lema 5.3.2. *Sejam $\alpha \geq 0$ e $\eta = \lceil \alpha \rceil$. Supondo que f seja uma função de tal modo que ambos $D_{*a}^\alpha f$ e $D_a^\alpha f$ existam. Então,*

$$D_{*a}^\alpha f(t) = D_a^\alpha f - \sum_{k=0}^{\eta-1} \frac{D^k f(a)}{\Gamma(k - \alpha + 1)} (t - a)^{k-\alpha}.$$

Demonstração.

$$\begin{aligned} D_{*a}^\alpha f(t) &= D_a^\alpha f - \sum_{k=0}^{\eta-1} \frac{D^k f(a)}{k!} D_a^\alpha ((\cdot - a)^k)(t) \\ &= D_a^\alpha f(t) - \sum_{k=0}^{\eta-1} \frac{D^k f(a)}{\Gamma(k - \alpha + 1)(t - a)^{k-\alpha}}. \end{aligned}$$

□

Lema 5.3.3. *Assumindo as mesmas hipóteses do lema anterior, temos:*

$$D_a^\alpha f = D_{*a}^\alpha f$$

se e somente se f possui η derivadas nulas em um dado ponto a e $D^k f(a) = f(0)$ se $k = 0, 1, \dots, \eta - 1$.

Demonstração. Segue de uma adaptação simples das contas feitas no Lema 5.3.2. □

O próximo resultado mostra que o operador derivada de ordem fracionária de Caputo é a inversa a esquerda do operador de integração de ordem fracionária.

Teorema 5.3.4. *Se f for contínua em $\alpha \geq 0$, então*

$$D_{*a}^\alpha J_a^\alpha f = f.$$

Demonstração. Assumindo que $\varphi = J_a^\alpha f$ e utilizando o Teorema 5.2.1, temos $D^k \varphi(a) = 0$ para $k = 0, 1, \dots, \eta - 1$. Considerando agora o lema anterior e o Teorema 5.2.3, temos que,

$$D_{*a}^\alpha J_a^\alpha f = D_{*a}^\alpha \varphi = D_a^\alpha \varphi = D_a^\alpha J_a^\alpha f = f.$$

□

Lema 5.3.5. *Seja $f \in C^k[a, b]$, $a < b$ e $k \in \mathbb{N}$. Sejam $\alpha, \varepsilon > 0$ tal que existe $l \in \mathbb{N}$ com $l \leq k$ e $\alpha, \alpha + \varepsilon \in [l - 1, l]$, então*

$$D_{*a}^\varepsilon D_{*a}^\alpha f = D_{*a}^{\alpha+\varepsilon} f.$$

Demonstração. Para detalhes da demonstração veja [13, Lema 3.13, pág 57]. □

A seguir provamos que, como a derivada de ordem fracionária de Riemann-Liouville, a derivada de ordem fracionária segundo Caputo é um operador linear.

Teorema 5.3.6. *Sejam as funções $f_1, f_2 : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$, onde $D_{*a}^\alpha f_1$ e $D_{*a}^\alpha f_2$ existem em quase toda parte e $c_1, c_2 \in \mathbb{R}$, então*

$$D_{*a}^\alpha (c_1 f_1 + c_2 f_2) = c_1 D_{*a}^\alpha f_1 + c_2 D_{*a}^\alpha f_2.$$

Demonstração. Tal propriedade e a linearidade do operador diferencial fracionário são consequências imediatas da definição de D_{*a}^α . □

Apresentamos a seguir um exemplo de como calcular derivadas de ordem fracionária segundo Caputo.

Exemplo 5.3.7. *Seja $h(t) = 1$ (função constante), então a derivada fracionária segundo Caputo de ordem $\frac{1}{2}$ é:*

$$D_{*a}^{\frac{1}{2}}(1) = J^{\frac{1}{2}}(D^1(1)) = J^{\frac{1}{2}}(0) = 0.$$

Observação 5.3.1. *A derivada de ordem fracionária segundo Caputo de uma constante é nula.*

5.4 Boa Colocação para PVI's com Derivadas de Ordem Fracionária

Agora apresentamos as condições necessárias e suficientes para obter resultados de boa colocação para sistemas de equações com derivadas de ordem fracionárias segundo Caputo. Ou seja, mostrar existência, unicidade e dependência contínua da solução do Problema de Valor Inicial (PVI) (5.22).

5.4.1 Existência

Definição 5.4.1. *O PVI com derivadas de ordem fracionária segundo Caputo é escrito da seguinte maneira:*

$$\begin{aligned} D_{*0}^\alpha u(t) &= f(t, u(t)), \\ D^k u(0) &= u_0^{(k)}, \quad k = 0, 1, \dots, \eta - 1 \end{aligned} \quad (5.22)$$

como condições iniciais, onde o perador diferencial de ordem fracionária segundo Caputo é D_{*0}^α como definido na Seção 5.3.1.

Teorema 5.4.1. *Sejam $0 < \alpha$ e $\eta = \lceil \alpha \rceil$, $(u_0^0, \dots, u_0^{\eta-1}) \in \mathbb{R}^n$, $k > 0$ e $h^* > 0$. Seja $G := \left\{ (t, u) : t \in [0, h^*], \left| u - \sum_{k=0}^{\eta-1} \frac{t^k u_0^k}{k!} \right| \leq k \right\}$. a função $f := G \rightarrow \mathbb{R}$ é contínua, $M := \sup_{(t-z) \in G} |f(t, z)|$ e*

$$h := \begin{cases} h^* & , \quad \text{se } M = 0, \\ \min \left\{ h^*, \frac{(k\Gamma(\alpha+1))^{\frac{1}{\alpha}}}{M} \right\} & , \quad \text{caso contrário} \end{cases} \quad (5.23)$$

Então, existe uma função $u \in C[0, h]$ solução do problema de valor inicial definido em (5.22).

Demonstração. No caso em que $M = 0$, temos que $f(t, u) = 0$ para todos $(t, u) \in G$. Portanto, a função $u : [0, h] \rightarrow \mathbb{R}$ definida por $u(t) = \sum_{k=0}^{\eta-1} \frac{u_0^{(k)} t^{(k)}}{k!}$ é solução do PVI (5.22).

Assim, apresentamos o polinômio T que satisfaz as condições iniciais, tal que

$$T(t) := \sum_{k=0}^{\eta-1} \frac{t^k}{k!} u_0^{(k)}, \quad (5.24)$$

e o conjunto $U := \{u \in C[0, h] : \|u - T\|_\infty \leq K\}$. É evidente que U é um subconjunto fechado e convexo do espaço de Banach de todas as funções contínuas em $[0, h]$, com a norma de Chebyshev. Portanto, U também é um espaço de Banach [14]. Como o polinômio T é um elemento de U , vemos também que U é não vazio. Sobre este conjunto U , definimos o operador A por

$$(Au)(t) := T(t) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} f(s, u(s)) ds \quad (5.25)$$

Usando esse operador, a equação cuja solvabilidade precisamos provar pode ser reescrita como $u = Au$. E assim, a fim de provar o nosso resultado desejado de existência, temos de mostrar que o operador A possui um ponto fixo. Portanto, o próximo passo é investigar as propriedades do operador A mais de perto.

Afirmação 1: $Au \in U$ para qualquer $u \in U$. De fato, seja $0 \leq t_1 \leq t_2 \leq u$, então:

$$\begin{aligned}
 |Au(t_1) - Au(t_2)| &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \left| \int_0^{t_1} (t_1 - s)^{\alpha-1} f(s, u(s)) ds - \int_0^{t_2} (t_2 - s)^{\alpha-1} f(s, u(s)) ds \right| \\
 &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \left| \int_0^{t_1} (t_1 - s)^{\alpha-1} - (t_2 - s)^{\alpha-1} f(s, u(s)) ds \right. \\
 &\quad \left. + \int_{t_1}^{t_2} (t_2 - s)^{\alpha-1} f(s, u(s)) ds \right| \\
 &\leq \frac{M}{\Gamma(\alpha)} \left(\int_0^{t_1} |(t_1 - s)^{\alpha-1} - (t_2 - s)^{\alpha-1}| ds + \int_{t_1}^{t_2} (t_2 - s)^{\alpha-1} ds \right).
 \end{aligned}$$

Note que a segunda integral no lado direito da equação acima tem o valor $\frac{(t_2-t_1)^\alpha}{\alpha}$. Para a primeira integral, olhamos para os três casos $\alpha = 1$, $\alpha < 1$ e $\alpha > 1$, separadamente. Para $\alpha = 1$, o integrando é identicamente nulo, e, portanto, a integral tem o valor zero. Para $\alpha < 1$, temos $\alpha - 1 < 0$ e, portanto, $(t_1 - s)^{\alpha-1} \geq (t_2 - s)^{\alpha-1}$. Assim,

$$\begin{aligned}
 \int_0^{t_1} |(t_1 - s)^{\alpha-1} - (t_2 - s)^{\alpha-1}| ds &= \int_0^{t_1} ((t_1 - s)^{\alpha-1} - (t_2 - s)^{\alpha-1}) ds \\
 &= \frac{1}{\alpha} (t_1^\alpha - t_2^\alpha + (t_2 - t_1)^\alpha) \\
 &\leq \frac{1}{\alpha} (t_2 - t_1)^\alpha.
 \end{aligned}$$

Finalmente, se $\alpha > 1$ então $(t_1 - s)^{\alpha-1} \leq (t_2 - s)^{\alpha-1}$ e, portanto,

$$\begin{aligned}
 \int_0^{t_1} |(t_1 - s)^{\alpha-1} - (t_2 - s)^{\alpha-1}| ds &= \int_0^{t_1} ((t_2 - s)^{\alpha-1} - (t_1 - s)^{\alpha-1}) ds \\
 &= \frac{1}{\alpha} (-t_1^\alpha + t_2^\alpha - (t_2 - t_1)^\alpha) \\
 &\leq \frac{1}{\alpha} (t_2^\alpha - t_1^\alpha).
 \end{aligned}$$

Da combinação destes resultados, obtemos:

$$|Au(t_1) - Au(t_2)| \leq \begin{cases} \frac{2M}{\Gamma(\alpha+1)} (t_2 - t_1)^\alpha & \text{se } \alpha \leq 1, \\ \frac{2M}{\Gamma(\alpha+1)} ((t_2 - t_1)^\alpha + t_2^\alpha - t_1^\alpha), & \text{se } \alpha > 1. \end{cases} \quad (5.26)$$

Em ambos os casos, a expressão do lado direito da equação (5.26) converge para 0 quando $t_2 \rightarrow t_1$. Isso é suficiente para provar que Au é uma função contínua, Além disso, para $u \in U$ e

$t \in [0, h]$ vale que

$$\begin{aligned}
 |(Au)(t) - T(t)| &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \left| \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} f(s, u(s)) ds \right| \\
 &\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha+1)} M t^\alpha \\
 &\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha+1)} M h^\alpha \\
 &\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha+1)} M \frac{k\Gamma(\alpha+1)}{M} \\
 &= K.
 \end{aligned}$$

Assim, acabamos de mostrar que $Au \in U$ para todo $u \in U$.

A principal intenção é aplicar o teorema do ponto fixo de Schauder, [26], o que resta agora é mostrar que $A(U) := \{Au : u \in U\}$ é um conjunto relativamente compacto. Isto pode ser feito por meio do Teorema de Arzela-Ascoli [11]. Agora vamos a demonstração deste fato. Para cada $z \in A(U)$, descobrimos que, para todos $t \in [0, h]$,

$$\begin{aligned}
 |z(t)| &= |(Au)(t)| \\
 &\leq \|T\|_\infty + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} |f(s, u(s))| ds \\
 &\leq \|T\|_\infty + \frac{1}{\Gamma(\alpha+1)} M h^\alpha \\
 &\leq \|T\|_\infty + K,
 \end{aligned}$$

desta forma esta provado a limitação do conjunto $A(U)$.

Para provar a equicontinuidade do conjunto $A(U)$, vamos considerar novamente os três casos. Claro que para $\alpha \in \mathbb{N}$, o resultado segue diretamente pelo Teorema de Existência para EDO's clássico [57].

Especificando, $0 \leq t_1 \leq t_2 \leq h$, encontramos, para o caso $\alpha \leq 1$ que

$$|(Au)(t_1) - (Au)(t_2)| \leq \frac{2M}{\Gamma(\alpha+1)} (t_2 - t_1)^\alpha.$$

Assim, para $|t_2 - t_1| < \Delta$, temos

$$|(Au)(t_1) - (Au)(t_2)| \leq 2 \frac{M}{\Gamma(\alpha+1)} \Delta^\alpha.$$

Observando que a expressão sobre o lado direito é independente de u, t_1 e t_2 , vemos que o conjunto $A(U)$ é equicontínuo.

Para o caso em que $\alpha > 1$, podemos usar o teorema do valor médio expandido [27], para

obter que

$$\begin{aligned}
|(Au)(t_1) - (Au)(t_2)| &\leq \frac{M}{\Gamma(\alpha + 1)} ((t_2 - t_1)^\alpha + t_2^\alpha - t_1^\alpha) \\
&= \frac{M}{\Gamma(\alpha + 1)} ((t_2 - t_1)^\alpha + \alpha(t_2 - t_1)\xi^{\alpha+1}) \\
&= \frac{M}{\Gamma(\alpha + 1)} ((t_2 - t_1)^\alpha + \alpha(t_2 - t_1)h^{\alpha+1}),
\end{aligned}$$

para algum $\xi \in [t_1, t_2] \subseteq [0, h]$. Portanto, mais uma vez, se $|t_2 - t_1| < \Delta$, então

$$|(Au)(t_1) - (Au)(t_2)| \leq \frac{M}{\Gamma(\alpha + 1)} (\Delta^\alpha + \alpha\delta h^{\alpha+1}). \quad (5.27)$$

Novamente, o lado direito é independente de u, t_1 e t_2 , provando assim a equicontinuidade do conjunto $A(U)$. Usando o Teorema de Ascoli-Arzelá [11], em qualquer um dos casos, concluimos que $A(U)$ é relativamente compacto. Portanto, pelo Teorema de Ponto Fixo de Schauder [14], obtemos que o operador A tem um ponto fixo. Por construção, um ponto fixo de A é uma solução de nosso problema do valor inicial (5.22). $\square$

Definição 5.4.2. *Qualquer função u para a qual está bem definida a derivada de ordem fracionária D_{*0}^α , isto é, que satisfaz as hipóteses do Teorema 5.4.1 e também satisfaz o PVI (5.22) é dita uma solução do PVI.*

Lema 5.4.2. *Nas mesmas hipóteses do Teorema 5.4.1, $u \in C[0, h]$ é uma solução do problema de valor inicial equação (5.22) se, e somente se, é uma solução da equação integral de Volterra não linear do segundo tipo*

$$u(t) = \sum_{k=0}^{\eta-1} \frac{t^k}{k!} u_0^{(k)} + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} f(s, u(s)) ds \quad (5.28)$$

onde $\eta = \lceil \alpha \rceil$.

Demonstração. Primeiramente definimos $z(t) := f(t, u(t))$. Notamos que dadas as hipóteses sobre u e f temos que $z \in C[0, h]$. Em seguida, usamos a definição do operador diferencial do Caputo para reescrever a equação (5.22) da seguinte forma:

$$\begin{aligned}
z(t) &= f(t, u(t)) = D_{*0}^\alpha u(t) = D_0^\alpha (u - T_{\eta-1}[u; 0])(t) \\
&= D^\eta J_0^{\eta-\alpha} (u - T_{\eta-1}[u; 0])(t).
\end{aligned}$$

Uma vez que estamos trabalhando com funções contínuas, podemos aplicar o operador J_0^η em ambos os lados e encontrar

$$J_0^\eta z(t) = J_0^{\eta-\alpha} (u - T_{\eta-1}[u; 0])(t) + q(t)$$

com q um polinômio de grau não superior a $(\eta - 1)$. Como z é contínua, a função $J_0^\eta z$ no lado esquerdo da equação acima tem um zero de ordem, pelo menos, η na origem. Além disso, a diferença $u - T_{\eta-1}[u; 0]$ tem a mesma propriedade por construção e, portanto, a função $J_0^{\eta-\alpha}(u - T_{\eta-1}[u; 0])$ no lado direito da nossa equação tem a mesma ordem η na origem. Assim, resta que o polinômio q tem a mesma propriedade e pode-se então deduzir imediatamente (desde que seu grau não seja superior $\eta - 1$) que:

$$J_0^\eta z(t) = J_0^{\eta-\alpha}(u - T_{\eta-1}[u; 0])(t)$$

Agora aplicando o operador de Riemann-Liouville $D_0^{\eta-\alpha}$ para esta equação observa-se que

$$\begin{aligned} u(t) - T_{\eta-1}[u; 0](t) &= D_0^{\eta-\alpha} J_0^\eta z(t) \\ &= D^1 J_0^{1+\alpha-\eta} J_0^\alpha z(t) \\ &= D J_0^{1+\alpha} z(t) = J_0^\alpha z(t). \end{aligned} \tag{5.29}$$

Recordando as definições em que $T_{\eta-1}$ é o polinômio de Taylor em $[u; 0]$, obtemos que é uma condição necessária para u solução do problema (5.22) satisfazer a equação integral de Volterra.

□

5.4.2 Unicidade

Agora com o próximo resultado garantimos unicidade de solução para PVI (5.22). A demonstração é muito parecida com a demonstração do caso de derivadas de ordem inteiras.

Teorema 5.4.3. (*Unicidade*) *Seja $0 < \alpha$ e $\eta = [\alpha]$, $u_0^{(0)}, \dots, u_0^{(\eta-1)} \in \mathbb{R}^n$, $k > 0$ e $h^* > 0$. Definido G como no Teorema 5.4.1 e a função $f : G \rightarrow \mathbb{R}$ satisfazendo a condição de Lipschitz em relação à segunda variável, ou seja, existe uma constante $L > 0$ tal que, para todo $(t, u_1), (t, u_2) \in G$, temos*

$$|f(t, u_1(t)) - f(t, u_2(t))| < L |u_1(t) - u_2(t)|. \tag{5.30}$$

com a constante $L > 0$ independente de t, u_1 e u_2 . Para u como no Teorema 5.4.1, existe uma única função $u \in C[0, h]$ solução do problema de valor inicial (5.22).

Demonstração. Considere o polinômio T definido na equação (5.24) e o operador A definido em (5.25). Ainda, recordamos que o conjunto $U = \{u \in C[0, h] : \|u - T\|_\infty \leq K\}$ é não vazio, convexo e fechado. Agora temos que provar que A tem um único ponto fixo. A fim de fazermos isso, primeiramente provamos que para cada $j \in N_0$, para todo $t \in [0, h]$ e para todo $u, \tilde{u} \in U$, vale que

$$\|A^j u - A^j \tilde{u}\|_{L_\infty[0, t]} \leq \frac{(Lt^\alpha)^j}{\Gamma(1 + \alpha j)} \|u - \tilde{u}\|_{L_\infty[0, t]}. \tag{5.31}$$

Agora usamos o método de indução para obter o resultado. No caso $j = 0$, a afirmação é trivialmente verdadeira. Se utilizarmos esse método para $(j - 1) \rightarrow j$, obtemos

$$\begin{aligned} \|A^j u - A^j \tilde{u}\|_{L_\infty[0,t]} &= \|A(A^{j-1}u) - A(A^{j-1}\tilde{u})\|_{L_\infty[0,t]} \\ &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \sup_{0 \leq \omega \leq t} \left| \int_0^\omega (\omega - s)^{\alpha-1} [f(s, A^{j-1}u(s)) - f(s, A^{j-1}\tilde{u}(s))] ds \right|. \end{aligned}$$

Usando agora que f é Lipschitz contínua com relação a segunda variável e a hipótese de indução, temos

$$\begin{aligned} \|A^j u - A^j \tilde{u}\|_{L_\infty[0,t]} &\leq \frac{L}{\Gamma(\alpha)} \sup_{0 \leq \omega \leq t} \int_0^\omega (\omega - s)^{\alpha-1} |A^{j-1}u(s) - A^{j-1}\tilde{u}(s)| ds \\ &\leq \frac{L}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t - s)^{\alpha-1} \sup_{0 \leq \omega \leq s} |A^{j-1}u(\omega) - A^{j-1}\tilde{u}(\omega)| ds. \\ &\leq \frac{L^j}{\Gamma(\alpha)\Gamma(1 + \alpha(j-1))} \int_0^t (t - s)^{\alpha-1} s^{\alpha(j-1)} \sup_{0 \leq \omega \leq s} \|u(\omega) - \tilde{u}(\omega)\| ds. \\ &\leq \frac{L^j}{\Gamma(\alpha)\Gamma(1 + \alpha(j-1))} \sup_{0 \leq \omega \leq t} \|u(\omega) - \tilde{u}(\omega)\| \int_0^t (t - s)^{\alpha-1} s^{\alpha(j-1)} ds \\ &= \frac{L^j}{\Gamma(\alpha)\Gamma(1 + \alpha(j-1))} \|u - \tilde{u}\|_{L_\infty[0,t]} \frac{\Gamma(\alpha)\Gamma(1 + \alpha(j-1))}{\Gamma(1 + \alpha j)} t^{\alpha j}. \end{aligned}$$

Como $t \in [0, h]$, podemos reformular a estimativa acima em todo o intervalo $[0, h]$, obtendo

$$\|A^j u - A^j \tilde{u}\|_\infty \leq \frac{(Lh^\alpha)^j}{\Gamma(1 + \alpha j)} \|u - \tilde{u}\|_\infty.$$

Definindo $\varsigma_j = \frac{(Lh^\alpha)^j}{\Gamma(1 + \alpha j)}$ temos que a série $\sum_{j=0}^\infty \varsigma_j$ é a representação em série de potências da função de Mittag-Leffler $E_\alpha(Lh^\alpha)$ (ver o Teorema 5.1.2 para maiores detalhes). Portanto, converge uniformemente. Assim, o operador A satisfaz as hipóteses do Teorema de Ponto Fixo de Weisinger's [30] com ς_j definido acima. Logo, existe uma única solução do PVI (5.22). $\square$

5.4.3 Dependência Contínua dos PVI's com Derivadas de Ordem Fracionária

Apresentamos a seguir o estudo da dependência contínua dos dados iniciais para o PVI com derivadas de ordem fracionária. Para tal, assumimos durante toda esta seção que u é a única solução do PVI 5.22.

Lema 5.4.4. *Sejam $\alpha, T, \varepsilon_1, \varepsilon_2 \in \mathbb{R}_+$ e $\Delta : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}$ uma função contínua que satisfaz a seguinte desigualdade*

$$|\Delta(t)| \leq \varepsilon_1 + \frac{\varepsilon_2}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t - s)^{\alpha-1} |\Delta(s)| ds,$$

para todo $t \in [0, T]$. Então

$$|\Delta(t)| \leq \varepsilon_1 E_\alpha(\varepsilon_2 t^\alpha),$$

para $t \in [0, T]$. Onde, E_α denotada como a função Mittag-Leffler de ordem α

Demonstração. Sejam $\varepsilon > 0$ e a função $\Phi(t) := (\varepsilon_1 + \varepsilon_3)E_\alpha(\varepsilon_2 t^\alpha)$, obtida aplicando o Teorema 5.1.2 e usando a linearidade do problema de valor inicial considerando a função Φ a solução do problema de valor inicial

$$D_{*0}^\alpha \Phi(t) = \varepsilon_2 \Phi(t),$$

onde $\Phi(0) = \varepsilon_1 + \varepsilon_3$ e $D^k \Phi(0) = 0$ para $k = 1, 2, \dots, [\alpha] - 1$. Considerando o Lema 5.4.2 podemos deduzir que Φ satisfaz a equação

$$\Phi(t) = \varepsilon_1 + \varepsilon_3 + \frac{\varepsilon_2}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} \Phi(s) ds.$$

Pela suposição sobre a função Δ , descobrimos que $|\Delta(0)| \leq \varepsilon_1 < \varepsilon_1 + \varepsilon_3 = \Phi(0)$.

Pela continuidade das funções envolvidas podemos deduzir que $|\Delta(t)| < \Phi(t)$ para todo $t \in [0, \alpha]$ com $\alpha > 0$. Para provar que a desigualdade se mantém ao longo de todo o intervalo $[0, T]$, denotamos t_0 como o menor número positivo com a propriedade que $|\Delta(t_0)| = \Phi(t_0)$. Então, para $0 \leq t \leq t_0$ temos $|\Delta(t)| \leq \Phi(t)$ e portanto,

$$\begin{aligned} |\Delta(t_0)| &\leq \varepsilon_1 + \frac{\varepsilon_2}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{t_0} (t_0 - s)^{\alpha-1} |\Delta(s)| ds \\ &\leq \varepsilon_1 + \frac{\varepsilon_2}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{t_0} (t_0 - s)^{\alpha-1} \Phi(s) ds \\ &< \varepsilon_1 + \varepsilon_3 + \frac{\varepsilon_2}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{t_0} (t_0 - s)^{\alpha-1} |\Phi(s)| ds \\ &= \Phi(t_0). \end{aligned}$$

Note que a igualdade não pode ser verdade, tendo em conta a escolha de t_0 . Assim, a suposição deve ser falsa. Portanto, descobrimos que na verdade

$$|\Delta(t)| < \Phi(t) = (\varepsilon_1 + \varepsilon_3)E_\alpha(\varepsilon_2 t^\alpha),$$

para $t \in [0, T]$ e $\varepsilon_3 > 0$, o que chega no resultado desejado. $\square$

Mostramos agora o resultado que garante a dependência contínua em relação as condições iniciais.

Teorema 5.4.5. *Seja u a solução do PVI (5.22) e z a solução do seguinte PVI,*

$$\begin{aligned} D_{*0}^\alpha z(t) &= f(t, z(t)), \\ D^k z(0) &= z_0^{(k)}, \quad k = 0, 1, \dots, \eta - 1 \end{aligned} \quad (5.32)$$

Se $\varepsilon := \max_{k=0,1,\dots,\eta-1} |u_0^{(k)} - z_0^{(k)}|$ é suficientemente pequeno, então existe algum $h > 0$ tal que tanto as funções u e z estão bem definidas no intervalo $[0, h]$, e

$$\sup_{0 \leq t \leq h} |u(t) - z(t)| = O \left(\max_{\{k=0,1,\dots,\eta-1\}} |u_0^{(k)} - z_0^{(k)}| \right). \quad (5.33)$$

Demonstração. Definindo $\Delta(t) := u(t) - z(t)$, deduzimos que Δ é a solução do problema de valor inicial

$$\begin{cases} D_{*0}^\alpha \Delta(t) = f(t, u(t)) - f(t, z(t)), \\ D^k \Delta(0) = u_0^{(k)} - z_0^{(k)}, \end{cases} \quad k = 0, 1, \dots, \eta - 1. \quad (5.34)$$

pois o PVI acima satisfaz as hipóteses do Teorema 5.4.1.

Considerando o Lema 5.4.2, o problema de valor inicial é equivalente à equação

$$\Delta(t) = \sum_{k=0}^{\eta-1} \frac{t^k}{k!} \left(u_0^{(k)} - z_0^{(k)} \right) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} (f(s, u(s)) - f(s, z(s))) ds.$$

Usando desigualdade de Hölder e a condição de Lipchitz de f , encontramos que:

$$|\Delta(t)| \leq \varepsilon \sum_{k=0}^{\eta-1} \frac{h^k}{k!} + \frac{L}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} |\Delta(s)| ds,$$

onde L é a constante de Lipschitz. Pelo Lema 5.4.4, obtemos:

$$|\Delta(t)| \leq O(\varepsilon) E_\alpha(Lh^\alpha) = O(\varepsilon)$$

como o desejado. □

Agora, mostramos o teorema que garante dependência contínua em relação aos parâmetros do modelo estudado.

Teorema 5.4.6. *Seja u a solução do PVI (5.22) e z a solução do seguinte PVI*

$$\begin{aligned} D_{*0}^\alpha z(t) &= \tilde{f}(t, z(t)), \\ D^k z(0) &= z_0^{(k)}, \quad k = 0, 1, \dots, \eta - 1 \end{aligned} \quad (5.35)$$

onde $\tilde{f}$ deve satisfazer as mesmas hipóteses de f e

$$\varepsilon := \max_{(t_1, t_2) \in G} \left| f(t_1, t_2) - \tilde{f}(t, t_2) \right|.$$

Se ε é suficientemente pequeno, então existe $h > 0$ tal que tanto as funções u e z estão bem definidas em $[0, h]$ e

$$\sup_{0 \leq t \leq h} |u(t) - z(t)| = O \left(\max_{(t_1, t_2) \in G} \left| f(t_1, t_2) - \tilde{f}(t_1, t_2) \right| \right). \quad (5.36)$$

Demonstração. Definindo primeiramente $\Delta(t) := u(t) - z(t)$, onde Δ é a solução do problema de valor inicial

$$\begin{cases} D_{*0}^\alpha \Delta(t) = f(t, u(t)) - \tilde{f}(t, z(t)), \\ D^k \Delta(0) = 0, \end{cases} \quad k = 0, 1, \dots, \eta - 1. \quad (5.37)$$

Isso é equivalente à equação

$$\Delta(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} \left(f(s, u(s)) - \tilde{f}(s, z(s)) \right) ds.$$

Usando a hipótese de Lipschitz continuidade de f e $\tilde{f}$, podemos deduzir que

$$\begin{aligned} \Delta(t) &\leq \int_0^t \frac{(t-s)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} \left(|f(s, u(s)) - f(s, z(s))| |f(s, z(s)) - \tilde{f}(s, z(s))| \right) ds \\ &\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} |\Delta(s)| ds + \varepsilon \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} ds \\ &\leq \frac{L}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} |\Delta(s)| ds + \varepsilon \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)}. \end{aligned}$$

Podemos agora aplicar o Lema 5.4.4 para encontrarmos novamente

$$|\Delta(t)| \leq O(\varepsilon) E_\alpha(Lh^\alpha) = O(\varepsilon).$$

□

Os outros resultados para dependência contínua, são parecidos com os resultados de ordem inteira, para maiores informações consulte [57]. Porém para trabalhar com operadores fracionários é necessário um resultado que garanta a dependência contínua em relação à ordem das derivadas, que apresentamos a seguir.

Teorema 5.4.7. *Seja u a solução do PVI (5.22) e z a solução do seguinte PVI,*

$$\begin{aligned} D_{*0}^{\tilde{\alpha}} z(t) &= f(t, z(t)), \\ D^k z(0) &= u_0^{(k)}, \quad k = 0, 1, \dots, \tilde{\eta} - 1 \end{aligned} \quad (5.38)$$

onde $\tilde{\alpha} > \alpha$, $\tilde{\eta} := [\tilde{\alpha}]$, $\varepsilon := \tilde{\alpha} - \alpha$ e

$$\varepsilon^* := \begin{cases} 0, & \text{se } \eta = \tilde{\eta}, \\ \max \{ |u_0^k| : \eta \leq k \leq \tilde{\eta} - 1 \} & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

Se ε e ε^* são suficientemente pequenos, então existe $h > 0$ tal que, tanto z como u são funções definidas em $[0, h]$ e

$$\sup_{0 \leq t \leq h} |u(t) - z(t)| = O(\tilde{\alpha} - \alpha) + O \left\{ \max \left[0, \max \left(|u_0^{(k)}| : \eta \leq k \leq \tilde{\eta} - 1 \right) \right] \right\}. \quad (5.39)$$

Demonstração. Seja

$$\begin{aligned} \Delta(t) &:= u(t) - z(t) \\ &= - \sum_{k=\eta}^{\tilde{\eta}-1} \frac{t^k}{k!} + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} f(s, u(s)) ds \\ &\quad - \frac{1}{\Gamma(\tilde{\alpha})} \int_0^t (t-s)^{\tilde{\alpha}-1} f(s, z(s)) ds \\ &= - \sum_{k=\eta}^{\tilde{\eta}-1} \frac{t^k}{k!} u_0^{(k)} + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} (f(s, u(s)) - f(s, z(s))) ds \\ &\quad + \int_0^t \left(\frac{(t-s)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} - \frac{(t-s)^{\tilde{\alpha}-1}}{\Gamma(\tilde{\alpha})} \right) f(s, z(s)) ds. \end{aligned}$$

Usando a hipótese de Lipschitz continuidade de f , podemos deduzir que

$$\begin{aligned} |\Delta(t)| &\leq \sum_{k=\eta}^{\tilde{\eta}-1} \frac{h^k}{k!} + \frac{L}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} |\Delta(s)| ds \\ &\quad + \max_{(t_1, t_2) \in G} \left| f(t_1, t_2) - \tilde{f}(t_1, t_2) \right| \int_0^t \left| \frac{(t-s)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} - \frac{(t-s)^{\tilde{\alpha}-1}}{\Gamma(\tilde{\alpha})} \right| ds \end{aligned} \quad (5.40)$$

Obviamente a soma é $O(\varepsilon^*)$. Logo,

$$\begin{aligned} \int_0^t \left| \frac{(t-s)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} - \frac{(t-s)^{\tilde{\alpha}-1}}{\Gamma(\tilde{\alpha})} \right| ds &= \int_0^t \left| \frac{v^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} - \frac{v^{\tilde{\alpha}-1}}{\Gamma(\tilde{\alpha})} \right| ds \\ &\leq \int_0^h \left| \frac{v^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} - \frac{v^{\tilde{\alpha}-1}}{\Gamma(\tilde{\alpha})} \right| ds \\ &= O(\varepsilon). \end{aligned}$$

Podemos calcular a integral explicitamente, entretanto, primeiro temos que achar o zero da integração que está localizado em $\left(\frac{\Gamma(\tilde{\alpha})}{\Gamma(\alpha)} \right)^{\frac{1}{\tilde{\alpha}-\alpha}}$ (uma quantidade que converge para $\exp(\psi(\alpha))$ e $\tilde{\alpha} \rightarrow \alpha$ onde $\psi = \frac{\Gamma'}{\Gamma}$). Se h é menor do que esse valor, então o integrando não tem nenhuma mudança de sinal. Caso contrário devemos dividir o intervalo de integração neste ponto. Em qualquer caso, podemos dizer que a expressão resultante é delimitada por $O(\tilde{\alpha} - \alpha) = O(\varepsilon)$.

Então

$$|\Delta(t)| \leq O(\varepsilon) + O(\varepsilon^*) + \frac{L}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} |\Delta(s)| ds,$$

se utilizarmos o Lema 5.4.4 produzindo o resultado desejado. $\square$

Corolário 5.4.8. *Assumindo as hipóteses do Teorema 5.4.7 e $\tilde{\eta} = \eta$, então*

$$\sup_{0 \leq t \leq h} |u(t) - z(t)| = O(\tilde{\alpha} - \alpha)$$

Corolário 5.4.9. *Assumindo as hipóteses do Teorema 5.4.7 e sejam $\tilde{\eta} > \eta$ e $u_0^{(k)} = 0$ para $k = \eta, \eta + 1, \dots, \tilde{\eta} - 1$ então*

$$\sup_{0 \leq t \leq h} |u(t) - z(t)| = O(\tilde{\eta} - \eta).$$

5.5 Uma Comparação entre Riemann-Liouville e Caputo

Aqui verificamos qual definição de derivada de ordem fracionária melhor se aplica no nosso sistema, através da análise do problema de valor inicial com derivadas arbitrárias segundo Riemann-Liouville e Caputo. Nesta seção não apresentamos as demonstrações dos resultados segundo Riemann-Liouville que podem ser encontrados em [14], porém os resultados segundo Caputo já foram mostrados na Seção 5.4, tendo em vista que usamos essa definição nesta proposta. Tal análise se inicia com os seguintes resultados:

Teorema 5.5.1. *Sejam $\alpha > 0, \alpha \notin \mathbb{N}, \eta = \lceil \alpha \rceil, k > 0, h^* > 0$ e $c_1, \dots, c_\eta \in \mathbb{R}$. E*

$$G := \left\{ (t, u) \in \mathbb{R}^{s+1} : 0 \leq t \leq h^*, u \in \mathbb{R}^s, \quad t = 0 \quad e \quad \left| t^{\eta-\alpha} u - \sum_{k=1}^{\eta} \frac{c_k t^{\eta-k}}{\Gamma(\alpha - k + 1)} \right| < k, s \right\}.$$

Supondo que a função $f : G \rightarrow \mathbb{R}$ é contínua, limitada e Lipschitziana em relação a segunda variável, satisfazendo a desigualdade 5.30. Então a equação diferencial

$$D_0^\alpha u(t) = f(t, u(t)), \tag{5.41}$$

com condições iniciais

$$D_0^{\alpha-k} u(0) = c_k \quad (k = 1, 2, \dots, \eta - 1), \quad \lim_{z \rightarrow 0_+} J_0^{\eta-\alpha} u(z) = c_\eta, \tag{5.42}$$

possui uma única solução f que é uma função contínua definida em $(0, h]$ com

$$h := \min \left\{ h^*, \tilde{h}, \left(\frac{\Gamma(\alpha + 1)k}{M} \right)^{\frac{1}{\eta}} \right\},$$

onde $M := \sup_{(t,z) \in G} |f(t,z)|$ e $\tilde{h}$ é um número positivo arbitrário que satisfaz a seguinte restrição

$$\tilde{h} < \left(\frac{\Gamma(2\alpha - \eta + 1)}{\Gamma(\alpha - \eta + 1)L} \right)^{\frac{1}{\alpha}}. \quad (5.43)$$

A prova desse teorema é similar a demonstração para EDO's de ordem inteira. Para detalhes veja ([14], Capítulo 5). Tal demonstração passa por transformar problema (5.41)-(5.42) na forma integral, assim como acontece no caso clássico, e usar o teorema de ponto fixo de Banach para estabelecer o resultado. A equação integral equivalente será enunciado no lema (5.5.2), cujos detalhes da demonstração podem ser obtidos em [14].

Lema 5.5.2. *Suponha $h > 0$ e as hipóteses enunciadas no Teorema 5.5.1. Então $u \in C(0, h]$ é uma solução das equações diferenciais (5.41) e (5.42) se, e somente se, é uma solução da equação integral de Volterra*

$$u(t) = \sum_{k=1}^{\eta} \frac{c_k t^{\alpha-k}}{\Gamma(\alpha - k + 1)} + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} f(s, u(s)) ds. \quad (5.44)$$

Observação 5.5.1. *De fato, ao observar a equação integral (5.44) percebemos porque a solução u é contínua no intervalo semi-aberto $(0, h]$ e não no intervalo fechado $[0, h]$. Se u fosse contínuo ao longo de $[0, h]$, então, como f é contínuo, o lado direito da equação (5.44) também deveria ser contínuo em $[0, h]$. Tendo em consideração a definição de η , podemos facilmente ver que as somas são de fato contínuas em $[0, h]$ para $k = 1, 2, \dots, \eta - 1$. No entanto, o termo ($k = \eta$) é limitado quando $f \rightarrow 0$, haja vista que $\eta > \alpha$, com $\alpha \notin \mathbb{N}$ a menos que $c_\eta = 0$.*

Na seção 5.4 apresentamos uma adaptação do clássico Teorema de Peano [12] para sistemas de EDO's de ordem fracionária. Seguimos os passos apresentados em [14, Teorema 6.1 pág.86] e mostramos que existe uma função $u \in C[0, h]$ que resolve o problema de valor inicial definido no PVI (5.22).

O Lema (5.4.2), já demonstrado na seção 5.4 garante que se existe uma solução para o PVI (5.22), então esta mesma solução deve satisfazer uma equação integral, a qual é base para alguns dos métodos numéricos para resolver PVI's fracionários.

Através da observação a seguir, fazemos uma comparação do problema de valor inicial com derivadas arbitrárias segundo Riemann-Liouville e Caputo.

Observação 5.5.2. *Usando a observação (5.5.1) e usando os Lemas (5.5.2) e (5.4.2), podemos comparar o comportamento das soluções de equação diferenciais fracionárias segundo Caputo com as de Riemann-Liouville. Ao fazer isso descobrimos que o problema de continuidade na origem encontrado para Riemann-Liouville não ocorre para Caputo. Pelo contrário, verificamos que a continuidade da função f implica na continuidade da solução u durante todo intervalo fechado $[0, h]$.*

Quando analisamos o problema de valor inicial com derivadas de ordem fracionária percebe-se que o método de Caputo é mais adequado para aplicação em sistemas biológicos que o método de Riemann-Liouville, visto que para o primeiro a derivada de uma constante é nula. Além disso, as condições iniciais em sistemas de EDO's fracionárias segundo Caputo dependem de condições que são fisicamente interpretáveis. Mesmo que o PVI definido em (5.5.1), usando derivadas de ordem fracionária segundo Riemann-Liouville, seja um problema bem posto, a sua dependência das condições iniciais, não necessariamente possuem uma interpretação do ponto de vista biológico [14]. Portanto, para a modelagem que apresentamos neste trabalho, usamos derivadas de ordem fracionária segundo Caputo com o objetivo de obter uma modelagem fiel ao nosso objetivo.

5.6 Uma Breve Consideração sobre o Efeito de Memória

Na próxima observação, mostramos de que maneira as derivadas de ordem fracionária introduzem naturalmente o efeito de memória em um problema de valor inicial.

Observação 5.6.1. *Olhando para a equação (5.28) para algum $\alpha \in (0, 1]$ e para dois valores diferentes de t , digamos t_1 e t_2 com $t_1 < t_2$, se subtrairmos a segunda destas equações pela primeira, obtemos que:*

$$\begin{aligned} u(t_2) - u(t_1) &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{t_2} (t_2 - s)^{\alpha-1} f(s, u(s)) ds \\ &\quad - \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{t_1} (t_1 - s)^{\alpha-1} f(s, u(s)) ds \\ &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{t_1} [(t_2 - s)^{\alpha-1} - (t_1 - s)^{\alpha-1}] f(s, u(s)) ds \\ &\quad + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_{t_1}^{t_2} (t_2 - s)^{\alpha-1} f(s, u(s)) ds. \end{aligned} \tag{5.45}$$

Considerando primeiramente o caso (não fracionário), isto é $\alpha = 1$. Analisando o lado direito da equação (5.45) vemos que a primeira integral é nula. Então esta equação implica que $u(t_1)$ é a solução do problema de valor inicial dado equação (5.22) no ponto $u(t_1)$ e, em seguida, pode-se calcular a solução em t_2 com $t_2 > t_1$, exclusivamente com base em $u(t_1)$ e a função f . Não será preciso usar qualquer informação em $u(t)$ para $t \in [0, t_1)$. Esta observação é apenas outra maneira de expressar a localidade do operador diferencial de ordem inteira. Esta é a base de quase todos os métodos numéricos clássicos da solução de equações diferenciais de primeira ordem. Também é fundamental para a modelagem matemática de muitos sistemas da física, engenharia e outras ciências [14], porque ele afirma que isso é suficiente para analisar o estado de um sistema em um ponto arbitrário na hora de calcular o seu comportamento no futuro.

Quando for analisado o caso fracionário $0 < \alpha < 1$ a situação é fundamentalmente diferente. Nesse caso, a primeira integral do lado direito da equação (5.45) não desaparece. Logo,

sempre que se quer calcular a solução $u(t_2)$, em algum momento t_2 , é necessário considerar o que acontece no ponto inicial 0 e levar em conta toda a informação até o ponto de interesse t_2 . Isso reflete a não localidade dos operadores diferenciais segundo Caputo. Obviamente, essa observação tem uma influência substancial sobre a construção de métodos numéricos para tais equações. Além disso, para a modelagem de fenômenos reais com um sistema de ordem fracionária, podemos interpretar o termo que não se anula como um termo que descreve sistemas com memória.

Observação 5.6.2. Como foi afirmado na observação anterior, a equação (5.45) tem grande impacto sobre a base teórica dos métodos numéricos para equações diferenciais fracionárias. O método padrão geralmente funciona corretamente mas, muitas vezes, não faz uso de todo o poder desta equação, pois o mesmo termo entre parênteses no lado direito da equação (5.45) não é nulo, ele vai ser muito pequeno em magnitude para determinadas situações, por exemplo, se t_1 e t_2 são suficientemente grandes em comparação com $(t_2 - t_1)$.

5.7 Boa Colocação para PVI's com múltiplas Derivadas de Ordem Fracionária

Ao modelarmos problemas biológicos, surgiu outra hipótese importante a ser considerada. Como seria o sistema se pudéssemos usar para cada equação do sistema uma ordem distinta da derivada. Porém para que se possa considerar essa hipótese, é necessário olhar para boa colocação de um sistema desse tipo.

Usamos um sistema de equações diferenciais fracionárias onde, α_j , ($j = 1, 2, \dots, k$) podem ou não coincidir. Para colocá-lo de forma mais formal, isso leva a um modelo do tipo

$$\begin{aligned} D_*^{\alpha_1}(u_1(t)) &= f_1(t, u_1(t), \dots, u_k(t)) \\ &\vdots \\ D_*^{\alpha_j}(u_j(t)) &= f_j(t, u_1(t), \dots, u_k(t)) \\ u_j(0) &= u_{j,0} \quad (j = 1, 2, \dots, k) \end{aligned} \tag{5.46}$$

Para atingirmos nossos objetivos, basta assumirmos que $0 < \alpha_j \leq 1$ para todos j .

Teorema 5.7.1. Considere $\alpha_j > 0$ para $j = 1, 2, \dots, k$ e considere o problema do valor inicial dado pelo sistema diferencial fracionário multi-ordem, que é equivalente a (5.46).

$$\begin{aligned} D_*^{\alpha_j}(u_j(t)) &= f_j(t, u_1(t), \dots, u_k(t)), \quad (j = 1, 2, \dots, k), \\ u_j^l(0) &= u_{j,0}^l \quad (l = 0, 1, \dots, [\alpha_j] - 1) \quad (j = 1, 2, \dots, k) \end{aligned} \tag{5.47}$$

Suponha que as funções $f_j : [0, T] \times \mathbb{R}^k \Rightarrow \mathbb{R}$, $j = 1, 2, \dots, k$, sejam contínuas e satisfaçam as condições de Lipschitz em relação a todos os seus argumentos, exceto o primeiro. Então, o

problema do valor inicial tem uma solução única que é continuamente dependente das condições iniciais, dos parâmetros e da ordem da derivada.

Demonstração. O problema de valor inicial (5.47), é equivalente ao sistema de equações de Volterra

$$u_j(t) = \sum_{l=0}^{[\alpha_j]-1} u_j^l \frac{t^l}{l!} + \frac{1}{\Gamma(\alpha_j)} \int_0^t (t-s)^{\alpha_j-1} f_j(s, u_1(s), \dots, u_k(s)) ds. \quad (5.48)$$

$j = 1, 2, \dots, k$.

Em seguida, definimos $\alpha = \min_j \alpha_j$ e reescrevemos (5.48) na forma

$$u_j(t) = \sum_{l=0}^{[\alpha_j]-1} u_j^l \frac{t^l}{l!} + \frac{1}{\Gamma(\alpha_j)} \int_0^t (t-s)^{\alpha_j-1} \hat{f}_j(s, u_1(s), \dots, u_k(s)) ds. \quad (5.49)$$

para $j = 1, 2, \dots, k$, onde,

$$\hat{f}_j(s, u_1, \dots, u_k) := \frac{\Gamma(\alpha)}{\Gamma(\alpha_j)} (t-s)^{\alpha_j-\alpha} f_j(s, u_1, \dots, u_k) \quad (5.50)$$

Apresentando a notação vetorial $U := (u_1, \dots, u_k)^T$, $\hat{F} := (\hat{f}_1, \dots, \hat{f}_k)^T$ e uma expressão correspondente para os valores iniciais, podemos combinar essas k equações escalares em uma equação vetorial, da forma

$$U(t) = \sum_{l=0}^{\max_j [\alpha_j]-1} U_0^l \frac{t^l}{l!} + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} \hat{F}_j(s, U(s)) ds. \quad (5.51)$$

Como $f_j : [0, T] \times \mathbb{R}^k \Rightarrow \mathbb{R}$, $j = 1, 2, \dots, k$ e o fato de que $\alpha_j \geq \alpha$ para todos j , concluímos que todas as funções $\hat{f}_j$ são contínuas e satisfazem as condições de Lipschitz com respeito a $u_1, \dots, u_k$. Assim, $\hat{F}_j$ é contínua e satisfaz uma condição de Lipschitz em relação a $U = (u_1, \dots, u_k)^T$. $\square$

Apresentamos a seguir o estudo da dependência contínua para o PVI com múltiplas ordens 5.47. A dependência contínua quanto aos dados iniciais e aos parâmetros ainda é garantida pelos resultados apresentados na Seção 5.4. Agora garantimos os resultados de dependência contínua em relação às múltiplas ordens das derivadas.

Teorema 5.7.2. *Seja u a solução do PVI (5.47) e z a solução do seguinte PVI, com $\tilde{\alpha}_j > \alpha_j$*

$$\begin{aligned} D_*^{\tilde{\alpha}_j} z_j(t) &= f_j(t, z_1(t), \dots, z_k(t)), (j = 1, 2, \dots, k), \\ z_j^l(0) &= z_{j,0}^l (l = 0, 1, \dots, [\tilde{\alpha}_j] - 1) (j = 1, 2, \dots, k) \end{aligned} \quad (5.52)$$

onde $\tilde{\alpha}_j > \alpha_j$, $\tilde{\eta} := [\tilde{\alpha}]$, $\varepsilon_j := \tilde{\alpha}_j - \alpha_j$ e

$$\varepsilon_j^* := \begin{cases} 0, & \text{se } \eta = \tilde{\eta}, \\ \max \{ |u_0^k| : \eta \leq k \leq \tilde{\eta} - 1 \} & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

Se ε_j e ε_j^* são suficientemente pequenos, então existe $h > 0$ tal que, tanto z como u são funções definidas em $[0, h]$, $\alpha = \min\{\alpha_j, \tilde{\alpha}_j\}$ e

$$\sup_{0 \leq t \leq h} |u(t) - z(t)| = O(\tilde{\alpha} - \alpha) + O\left\{\max\left[0, \max\left(\left|u_0^{(k)}\right| : \eta \leq k \leq \tilde{\eta} - 1\right)\right]\right\}. \quad (5.53)$$

Demonstração. Segue os passos da demonstração do Teorema 5.4.7. $\square$

5.8 Conceitos de Estabilidade para Sistemas de Ordem Fracionária

A essência da noção de estabilidade é a extensão da ideia de dependência contínua, a solução de uma equação diferencial fracionária não muda muito sobre um intervalo finito se perturbarmos os valores iniciais por uma pequena magnitude.

Para intervalos não limitados a solução trivial é estável se uma pequena alteração no valor inicial conduzir a uma pequena mudança na solução ao longo do sistema. Obviamente, isso é muito mais forte do que a dependência. A estabilidade assintótica é ainda mais forte, pois exige a solução do problema perturbado não só para permanecer perto da solução original, mas converja para o ponto anterior.

Teorema 5.8.1. *Considere um sistema de equações diferenciais fracionárias n -dimensional*

$$D_*^\alpha(u(t)) = \Lambda u(t) \quad (5.54)$$

onde Λ é uma matriz $n \times n$ constante arbitrária.

- I) A solução $u(t) = 0$ do sistema é assintoticamente estável se, e somente se, todos autovalores λ_j com $(j = 1, 2, \dots, n)$ de Λ satisfaz em $|\arg(\lambda_j)| > \frac{\alpha\pi}{2}$.
- II) A solução $u(t) = 0$ do sistema é estável se, e somente se, os autovalores satisfizerem $|\arg(\lambda_j)| \geq \frac{\alpha\pi}{2}$ e todos os autovalores com $|\arg(\lambda_j)| = \frac{\alpha\pi}{2}$ têm uma multiplicidade geométrica que coincide com a sua multiplicidade algébrica (ou seja, os autovalores com l -duplas raízes do polinômio característico, têm l autovetores linearmente independentes).

Demonstração. Primeiramente olhamos para as informações sobre a forma precisa de todas as soluções da equação diferencial em consideração.

Sejam $\lambda_1, \dots, \lambda_j$ os autovalores de Λ e $y^{(1)}, \dots, y^{(j)}$ seus autovetores correspondentes. Então, a solução geral da equação diferencial (5.54) tem a forma

$$u(t) = \sum_{l=1}^j c_l y^{(l)} E_\alpha(\lambda_l t^\alpha) \quad (5.55)$$

com certas constantes $c_l \in \mathbb{C}$. A única solução de (5.55) sujeita à condição inicial $u(0) = u_0$ é caracterizada pelo sistema linear

$$u_0 = (u^{(1)}, \dots, u^{(j)})(c_1, \dots, c_j)^T.$$

Para obter c_l da solução do problema do valor inicial é preciso fazer $t = 0$ na solução geral. O fato de o sistema linear ter uma solução única segue por causa da independência linear acima mencionada dos autovetores que formam a matriz de coeficientes deste sistema.

Agora, para cada k – *duplo* autovalor da matriz Λ , temos k soluções linearmente da equação diferencial linear homogênea (5.54) que pode ser representado na forma

$$u_l(t) = \Pi^{(l)}(t), \quad \text{com } l = 1, 2, \dots, k,$$

onde o $\Pi^{(l)}(t)$ são vetores n -dimensionais cujos componentes das funções $\Pi_j^{(l)}$, $j = 1, 2, \dots, n$, são da forma

$$\Pi_j^{(l)}(t) = \sum_{p=0}^{l-1} C_j^{(l,p)} t^{(p\alpha)} D^p E_\alpha(\lambda_l t^\alpha)$$

A combinação dessas soluções para todos os autovalores leva a n soluções linearmente independentes do sistema (5.54), isto é, a base do espaço de todas as soluções deste sistema.

Explicitando as possíveis formas para a solução de (5.54), e usando os resultados do Teorema 5.1.2, que analisa o comportamento da função de Mittag-Leffler, o resultado fica provado. $\square$

Observação 5.8.1. *Esses resultados podem ser utilizados para sistemas de equações diferenciais fracionárias como os dessa proposta, basta que se trabalhe com a linearização destes, ou seja, que as considerações acima, sejam feitas sobre a matriz jacobiana do modelo em estudo.*