

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE MATEMÁTICA

ANDERSON INÁCIO SALATA DE ABREU

**DINÂMICA DO CRESCIMENTO DE TUMORES COM CONTROLE
ATRAVÉS DO MODELO LINEAR QUADRÁTICO**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

CORNÉLIO PROCÓPIO

2016

ANDERSON INÁCIO SALATA DE ABREU

**DINÂMICA DO CRESCIMENTO DE TUMORES COM CONTROLE
ATRAVÉS DO MODELO LINEAR QUADRÁTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Departamento Acadêmico de Matemática da Universidade Tecnológica Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção do grau de “Licenciado em Matemática.”

Orientador: Prof^a. Dr^a. Elenice Weber Stiegelmeyer

CORNÉLIO PROCÓPIO

2016

TERMO DE APROVAÇÃO

ANDERSON INÁCIO SALATA DE ABREU

DINÂMICA DO CRESCIMENTO DE TUMORES COM CONTROLE ATRAVÉS DO MODELO LINEAR QUADRÁTICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento Acadêmico de Matemática da Universidade Tecnológica Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção do grau de “Licenciado em Matemática”.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Elenice Weber Stiegelmeier
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof^a. Me^a Renata Mascari
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof^a. Dr^a Elisângela Aparecida da Silva Lizzi.
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Cornélio Procópio, 15 de Junho de 2016.

A Folha de Aprovação assinada encontra-se na Coordenação do Curso.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida, e da misericórdia presente na minha história. A minha família, em especial meus pais, Margarida e Inácio, meu irmão André e minha cunhada Olívia, pela dedicação de seu tempo a minha educação, me mostrando sempre a importância dos estudos na vida.

A minha orientadora Elenice, que é um exemplo que pretendo seguir e ainda pelo esforço de estar sempre presente nas orientações e sempre sanando minhas muitas dúvidas, mesmo que via internet, pela paciência nos vários atrasos de entrega do trabalho e principalmente pela contribuição na minha formação.

A minha banca Renata Mascari e Elisângela Lizzi, pelo tempo que disponibilizaram para avaliar este e pelas ótimas contribuições que fizeram.

A todos os meus professores que de alguma forma fizeram parte da minha formação.

Aos meus amigos da faculdade que de alguma forma me ajudaram e me animaram nos momentos que pensei em desistir, em especial ao quarteto: Carlos, Daiane(Priscila), Raphael e Renata. Especialmente a Renata, que foi a parceira do começo ao fim do curso e ainda foi uma das grandes responsáveis para que eu chegasse ao fim dessa etapa.

Aos meninos do apartamento 12, Bruno, Leonardo e Álvaro pelo acolhimento, amizade e a alegria que tive em cada dia que fiquei no apartamento.

A minha namorada Ariane, que foi a que mais me suportou nessa fase e sempre me apoio nas minhas decisões com muito carinho e amor.

Ao pessoal da Van que se tornaram uma família, especialmente ao motorista Vinícius que se tornou um irmão durante essa etapa da minha vida.

A todos os meus amigos e colegas do curso de Licenciatura em Matemática que de alguma forma contribuíram na minha formação.

A Universidade Tecnológica Federal do Paraná, campus Cornélio Procópio, pelo apoio na minha formação.

A todos que de alguma forma me ajudaram durante essa caminhada e por algum motivo não citei aqui.

RESUMO

ABREU, A. I. S. DINÂMICA DO CRESCIMENTO DE TUMORES COM CONTROLE ATRAVÉS DO MODELO LINEAR QUADRÁTICO. 63 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Departamento Acadêmico de Matemática, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Cornélio Procópio, 2016.

Neste trabalho será analisada a dinâmica de um modelo de crescimento tumoral com controle através do modelo linear quadrático para a radioterapia. O crescimento do tumor é modelado a partir das células normais, imunológicas e tumorais, representado por um sistema de equações diferenciais ordinárias. O objetivo principal é transferir o sistema de um regime com câncer para um ponto de equilíbrio estável livre de tumor através da aplicação de controle por radioterapia. O efeito do tratamento por radioterapia será simulado pela aplicação do modelo linear-quadrático. Com esta metodologia é possível analisar o efeito de diversos protocolos de tratamento por radioterapia, além de efeitos relativos ao grau de severidade do tumor e a resistência do sistema imunológico do paciente. Simulações numéricas mostram o tratamento utilizando diversos protocolos presentes na literatura.

Palavras-chave: sistema de equações diferenciais ordinárias, modelagem do crescimento tumoral, modelo linear quadrático, estabilidade.

ABSTRACT

ABREU, A. I. S. TUMOR GROWTH DYNAMIC CONTROL OF QUADRATIC LINEAR MODEL. 63 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Departamento Acadêmico de Matemática, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Cornélio Procópio, 2016.

In this study will be analyzed the dynamic of a tumor growth model with control using the quadratic linear model for radiotherapy. The tumor growth is modeled by cells, immunological cells and tumor cells, represented by a system of ordinary differential equations. The main objective is move the system of a regime with cancer for a free stable equilibrium point of tumor by enforcement of control by radiotherapy. The effect of radiotherapy treatment will be simulated by the enforcement of quadratic linear model. Using this methodology is possible to analyze the effects of various treatment protocols by radiotherapy, also effects for the severity grade of the tumor and system immunological resistance of patient. Numerical simulations showed the treatment using several protocols presented in the literature.

Keywords: tumor growth modeling; quadratic linear model; equilibrium.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|--|----|
| FIGURA 1 | – Plano de fase para o Exemplo 1. | 26 |
| FIGURA 2 | – Plano de fase para o Exemplo 2. | 27 |
| FIGURA 3 | – Plano de fase para o Exemplo 3. | 29 |
| FIGURA 4 | – Plano de fase para o Exemplo 4. | 31 |
| FIGURA 5 | – Plano de fase para o Exemplo 5. | 33 |
| FIGURA 6 | – Modelo de Malthus com condição inicial $P_0 = 0$ | 35 |
| FIGURA 7 | – Modelo de Verhulst com condição inicial $P_0 = 50$ | 36 |
| FIGURA 8 | – Solução para o sistema Lotka-Volterra com condições iniciais $x_0 = y_0 = 500$ | 39 |
| FIGURA 9 | – Solução para o sistema Lotka-Volterra com condições iniciais $x_0 = 1200$ e $y_0 = 1900$ | 39 |
| FIGURA 10 | – Solução para o sistema Lotka-Volterra no ponto de equilíbrio p_4 | 40 |
| FIGURA 11 | – Plano de Fase do modelo Lotka-Volterra com diferentes condições iniciais. | 40 |
| FIGURA 12 | – Dinâmica do sistema tumoral sem aplicação de controle. | 42 |
| FIGURA 13 | – Sistema sem a presença do tumor. | 45 |
| FIGURA 14 | – Comportamento do modelo Linear Quadrático. | 47 |
| FIGURA 15 | – Tratamento Convencional do Melanoma Ocular com dose total de 20Gy durante 20 dias. | 52 |
| FIGURA 16 | – Tratamento Convencional para o Câncer de Pulmão com dose total de 30 Gy durante 15 dias. | 53 |
| FIGURA 17 | – Simulação de tratamento por radioterapia: Câncer de Próstata utilizando o hipofracionamento com dose total de 66 Gy em 20 aplicações de 3,3 Gy durante 20 dias. | 54 |
| FIGURA 18 | – Simulação de tratamento por radioterapia: Câncer de Próstata utilizando o tratamento convencional com dose total de 66 Gy em 37 aplicações de 1,8 Gy durante 37 dias. | 54 |
| FIGURA 19 | – Simulação de tratamento por radioterapia: Câncer de Cabeça e Pescoço utilizando o hiperfracionamento e dose total de 30 Gy em 15 aplicações de 1,3 Gy durante 15 dias. | 55 |
| FIGURA 20 | – Simulação de tratamento por radioterapia: Câncer de Cabeça e Pescoço utilizando o tratamento convencional e dose total de 30 Gy em 15 aplicações de 2 Gy durante 15 dias. | 56 |
| FIGURA 21 | – Simulação de tratamento por radioterapia: Câncer de Pele utilizando o fracionamento acelerado. Dose total de 40 Gy em 60 aplicações de 0,66 Gy em 20 dias. | 57 |
| FIGURA 22 | – Simulação de tratamento por radioterapia: Câncer de Pele utilizando o tratamento convencional. Dose total de 40 Gy em 25 aplicações de 1,6 Gy em 25 dias. | 57 |
| FIGURA 23 | – Tratamento de câncer de mama utilizando o hipofracionamento. Dose total de 60 Gy em 20 aplicações de 3,0 Gy em 20 dias. | 58 |
| FIGURA 24 | – Tratamento de câncer de mama utilizando o tratamento convencional. | 58 |

Dose total de 60 Gy em 30 aplicações de 2,0 Gy em 30 dias. 59

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 9 |
| 2 | SISTEMAS DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS DE ORDEM N | 12 |
| 2.1 | SISTEMAS DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS | 12 |
| 2.2 | ESTABILIDADE DE SISTEMA DE EDO'S LINEARES | 16 |
| 2.3 | SISTEMAS AUTÔNOMOS | 21 |
| 2.4 | ESTABILIDADE DE SISTEMAS LINEARES: CASO 2×2 | 24 |
| 2.5 | ESTABILIDADE SISTEMAS DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS NÃO LINEARES | 31 |
| 3 | MODELOS POPULACIONAIS | 34 |
| 3.1 | MODELO DE MALTHUS | 34 |
| 3.2 | MODELO DE VERHULST | 35 |
| 3.3 | MODELO LOTKA-VOLTERRA | 37 |
| 3.3.1 | Análise Numérica Modelo Lotka-Volterra | 38 |
| 4 | MODELO DE CRESCIMENTO TUMORAL | 41 |
| 4.1 | MODELAGEM DO CRESCIMENTO TUMORAL | 41 |
| 4.2 | EQUILÍBRIO DO SISTEMA LIVRE DE DROGAS | 43 |
| 4.2.1 | Equilíbrio Livre do Tumor | 45 |
| 4.2.2 | Equilíbrio Morto | 46 |
| 4.2.3 | Equilíbrio de coexistência | 46 |
| 4.3 | MODELO LINEAR QUADRÁTICO E RADIOTERAPIA | 46 |
| 5 | SIMULAÇÕES NUMÉRICAS | 49 |
| 5.1 | MODELO DINÂMICO DE CRESCIMENTO TUMORAL | 49 |
| 5.2 | RESULTADOS DE SIMULAÇÃO | 51 |
| 5.2.1 | Instabilidade do Sistema: Melenoma Ocular | 52 |
| 5.2.2 | Instabilidade do Sistema: Câncer de Pulmão | 52 |
| 5.2.3 | Câncer de Próstata | 53 |
| 5.2.4 | Câncer de Cabeça e Pescoço | 55 |
| 5.2.5 | Câncer de Pele | 56 |
| 5.2.6 | Câncer de Mama | 58 |
| 6 | CONCLUSÕES | 60 |
| | REFERÊNCIAS | 62 |

1 INTRODUÇÃO

Mesmo com grande avanço no diagnóstico e tratamento, o câncer ainda é um grande desafio para ser cumprido.

Nas últimas estatísticas sobre as tendências na incidência de câncer e mortalidade no mundo, o estudo revela como o fardo do câncer está crescendo a um ritmo alarmante e salienta a necessidade da aplicação urgente de estratégias de prevenção e tratamento eficazes para conter a doença (IARC, 2016).

Segundo INCA (2016) o câncer é definido como o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos. Essas células são conhecidas como cancerígenas e tendem a ser agressivas e incontroláveis.

O câncer é também conhecido como tumor e se classifica em duas classes, tumor benigno e maligno. Tumor benigno é constituído por células semelhantes às de sua origem, seu crescimento é lento, em grande parte dos casos, esse tumor pode ser totalmente removido cirurgicamente. Tumor maligno é formado pela mutação das células que o originaram, é agressivo, tem a capacidade de infiltrar em outros órgãos e as células se multiplicam rapidamente. O tratamento e a possível cura depende de vários fatores, entre eles o diagnóstico precoce e a eficácia do tratamento (INCA, 2016).

As principais modalidades de tratamento para o câncer são a cirurgia, a imunoterapia, a quimioterapia e a radioterapia. A escolha do tratamento para o controle do câncer depende de alguns fatores, tais como: o estágio e a agressividade do tumor; o estado em que o sistema imunológico do paciente se encontra; o local onde está alojado o tumor. Assim, para auxiliar na tomada de decisão de qual tratamento utilizar, vários estudos estão sendo desenvolvidos com o auxílio da modelagem matemática com o objetivo de minimizar os efeitos colaterais causados pelo tratamento aos pacientes (STIEGELMEIER, 2007).

Uma estratégia para combater o crescimento desregulado das células tumorais é o tratamento por radioterapia, o qual emprega feixes de radiação ionizantes para reduzir as células tumorais. No entanto, a radiação pode danificar tanto as células normais quanto as células tu-

morais, devido à fase mitótica, ou seja, devido a duplicação celular. Nesta fase, as células se tornam mais vulneráveis a radiação e, ainda como as células tumorais apresentam um crescimento mais rápido que as células normais, a morte de células tumorais é maior comparado a morte de normais.

Na última década, vários autores têm apresentado estratégias de tratamento de câncer através da quimioterapia ou radioterapia (PILLIS; RANDUNSKAYA, 2003; MOONEM; BARTELINK, 1994; XIANGKUI et al., 2003). Em Xiangkui et al. (2003) são descritas situações clínicas simuladas sobre o efeito da fração de tempo na modalidade de radioterapia intensiva modulada. O uso da radioterapia como tratamento seguem prescrições padrão que são obtidas a partir de observações empíricas. Segundo Stiegelmeier (2007), isto acontece em parte pelo fracasso de formulações antigas e em parte por causa da falta de dados radiobiológicos precisos para pacientes individuais.

Em Pillis e Randunkaya (2003) foi proposto um modelo para descrever o crescimento das células tumorais, onde as seguintes hipóteses foram estabelecidas: as células normais (N) e tumorais (T) seguem uma lei de crescimento logístico, as células normais e células de tumor competem por recursos disponíveis, enquanto células do sistema imunológico (I) e células de tumor competem da forma presa - predador. No modelo proposto por Pillis e Randunkaya (2003), os parâmetros foram encontrados de forma qualitativa, visando a estabilidade do sistema, sem levar em consideração nenhum tipo de tumor em particular. Porém, as leis de crescimento adotadas são semelhantes aos modelos de crescimento adotados por vários autores, e permitem uma visão bastante coerente do comportamento do tumor na dinâmica do sistema. Em Pillis e Randunkaya (2003) foi apresentado o modelo linear-quadrático (LQ) para simular o efeito biológico de doses únicas de radiação aplicadas, utilizando um número mínimo de parâmetros ajustáveis.

No presente trabalho será apresentado um estudo do modelo de crescimento de tumores e o modelo linear quadrático usado para modelar a dose de radioterapia como descrito em Pillis e Randunkaya (2003).

O objetivo principal deste trabalho é estudar a dinâmica do crescimento tumoral e analisar sua estabilidade, em seguida, aplicar como forma de controle o tratamento por radioterapia e, com isso, transferir o sistema de um regime com câncer para um ponto de equilíbrio estável livre de tumor. Com isso, auxiliar na tomada de decisão de qual a melhor estratégia a ser adotada que minimize os efeitos colaterais causados aos pacientes. Os objetivos específicos são estudar modelos que envolvam a dinâmica de crescimento de populações e estudar aplicações de equações diferenciais ordinárias (EDO), bem como, estabilidade de sistemas de EDO e seu

método de resolução.

Assim, com base no modelo de crescimento de tumores proposto por Pillis e Randunskaya (2003) e nos estudos sobre a estabilidade, serão realizadas simulações numéricas da aplicação de controle por radioterapia seguindo os protocolos padrões de tratamento. O objetivo é eliminar o tumor e preservar ao máximo as células normais.

As simulações numéricas serão realizadas com o auxílio do software MatLab e a análise qualitativa auxiliará na tomada de decisão de qual tratamento pode ser o mais adequado a partir da análise de alguns protocolos recomendáveis do ponto de vista clínico. Para isso, será adotado o método numérico de resolução de equações diferenciais ordinárias Runge Kutta de Ordem 4 por apresentar melhor desempenho na busca das soluções.

O presente texto está dividido em 6 capítulos. O Capítulo 2, seguinte a esta introdução, apresenta as definições de sistemas de equações diferenciais ordinárias não-lineares, bem como as definições de ponto de equilíbrio. O Capítulo 3 introduz alguns modelos populacionais clássicos no estudo de populações, tais como, o modelo de Malthus, o modelo de Verhulst e o modelo Lotka-Volterra. Serão abordados conceitos importantes de cada um dos modelos e será apresentado a análise numérica, para ilustrar o comportamento do sistema. O Capítulo 4 tratará da formulação do modelo de crescimento tumoral proposto por Pillis e Randunskaya (2003) e, em seguida, serão apresentados os pontos de equilíbrio do sistema e analisado o sistema sem aplicação de controle (livre de drogas). Em seguida, é apresentado o modelo Linear Quadrático utilizado para simular o tratamento por radioterapia. No Capítulo 5 são apresentadas as simulações numéricas utilizando alguns exemplos de tratamento padrão da literatura com controle através da radioterapia. Finalmente, no Capítulo 6 são apresentadas as conclusões obtidas no presente trabalho.

2 SISTEMAS DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS DE ORDEM N

No presente capítulo serão descritos conceitos e propriedades para sistemas de equações diferenciais ordinárias de ordem n . Será apresentado o uso da teoria de estabilidade de sistemas lineares de EDO e suas propriedades e estudo de sistemas não lineares.

2.1 SISTEMAS DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS

Uma equação diferencial ordinária (EDO) de ordem n ($n \geq 2$) pode ser representada da seguinte forma:

$$y^n = f(t, y, \dots, y^{n-1}). \quad (2.1)$$

Note que fazendo uma mudança de variável do tipo:

$$x_1 = y, \quad x_2 = \dot{y}, \quad \dots, \quad x_n = y^{n-1}, \quad (2.2)$$

tem-se o seguinte sistema:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = x_2 \\ \dot{x}_2 = x_3 \\ \vdots \\ \dot{x}_{n-1} = x_n \\ \dot{x}_n = f(t, x_1, x_2, \dots, x_n). \end{cases}$$

Uma EDO de ordem n , como visto acima, pode ser reescrita e assim, obter a forma

equivalente:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = F_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \dot{x}_2 = F_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ \dot{x}_n = F_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n). \end{cases} \quad (2.3)$$

Observe que, o sistema é dito linear se cada F_1, F_2, \dots, F_n no sistema (2.3) for uma função linear das variáveis dependentes x_1, x_2, \dots, x_n . Caso contrário é dito não linear.

A priori, pretende-se estudar sistemas lineares, assim, reescreve-se o sistema (2.3) como:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = a_{11}(t)x_1(t) + a_{12}(t)x_2(t) + \dots + a_{1n}(t)x_n(t) + g_1(t) \\ \dot{x}_2 = a_{21}(t)x_1(t) + a_{22}(t)x_2(t) + \dots + a_{2n}(t)x_n(t) + g_2(t) \\ \vdots \\ \dot{x}_n = a_{n1}(t)x_1(t) + a_{n2}(t)x_2(t) + \dots + a_{nn}(t)x_n(t) + g_n(t). \end{cases} \quad (2.4)$$

E, ainda, escrevendo na forma matricial, tem-se:

$$\dot{x} = A(t)x(t) + g(t), \quad (2.5)$$

com

$$\dot{x} = [\dot{x}_1(t), \dot{x}_2(t), \dots, \dot{x}_n(t)]^T,$$

$$g(t) = [g_1(t), g_2(t), \dots, g_n(t)]^T$$

e

$$A(t) = \begin{bmatrix} a_{11} & \dots & a_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & \dots & a_{nn} \end{bmatrix},$$

onde $a_{ij} = a_{ij}(t)$ são funções reais de variável real, $i = 1, \dots, n$, $j = 1, \dots, n$.

O sistema (2.4) é chamado de homogêneo se, $g_i(t) = 0$, para todo $i, i = 1, \dots, n$. O sistema é chamado de não homogêneo se, $g_i(t) \neq 0$, para algum i onde $i = 1, \dots, n$.

Considere o sistema (2.5) com condições iniciais dadas por:

$$x(t_0) = \begin{bmatrix} x_1^0 \\ x_2^0 \\ \vdots \\ x_n^0 \end{bmatrix} \quad (2.6)$$

com $t_0 \in I$, sendo I o domínio das soluções $x(t)$ e x_1^0, \dots, x_n^0 são números reais dados. O sistema (2.5) com condições iniciais (2.6) forma o chamado Problema de Valor Inicial (PVI). A solução do PVI segue a definição abaixo.

Definição 1 Uma função $x = \varphi(t)$ é dita solução, num intervalo I , para o sistema (2.5), se suas componentes satisfazem cada uma das equações (2.4), para todo $t \in I$.

Teorema 1 Suponha que as funções a_{ij} , $i, j = 1, \dots, n$ e g_i , $i = 1, \dots, n$ sejam contínuas em uma região $R \subset \mathbb{R}^{n+1}$ definida por $\alpha < t < \beta$, $\alpha_1 < x_1 < \beta_1, \dots, \alpha_n < x_n < \beta_n$, contendo o ponto $(t_0, x_1^0, \dots, x_n^0)$. Então, existe uma única solução $\varphi(t)$ do sistema (2.4) e $(t_0 - h, t_0 + h) \subset (\alpha, \beta)$ para algum $h > 0$ que também satisfaz a condição inicial (2.6).

A demonstração deste teorema pode ser encontrada em Figueiredo (2007).

Os estudos a seguir, consideram o sistema linear homogêneo dado por

$$\dot{x}(t) = A(t)x(t). \quad (2.7)$$

onde

$$x^{(1)}(t) = \begin{bmatrix} x_{11}(t) \\ x_{21}(t) \\ \vdots \\ x_{n1}(t) \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad x^{(2)}(t) = \begin{bmatrix} x_{12}(t) \\ x_{22}(t) \\ \vdots \\ x_{n2}(t) \end{bmatrix} \quad (2.8)$$

são soluções particulares de (2.7).

Teorema 2 Se $x^{(1)}$ e $x^{(2)}$ são soluções do sistema (2.7) então a combinação linear das soluções também é solução, ou seja, $c_1x^{(1)} + c_2x^{(2)}$, é solução para quaisquer constantes reais c_1 e c_2 .

Demonstração 1 Por hipótese temos que $x^{(1)}$ e $x^{(2)}$ são soluções, ou seja, $[x^{(1)}]' = A(t)x^{(1)}$ e $[x^{(2)}]' = A(t)x^{(2)}$. Note que, a combinação linear dessas soluções também é uma solução, pois:

$$[c_1x^{(1)} + c_2x^{(2)}]' = c_1[x^{(1)}]' + c_2[x^{(2)}]' = c_1A(t)x^{(1)} + c_2A(t)x^{(2)} = A(t)[c_1x^{(1)} + c_2x^{(2)}].$$

Assim, $[c_1x^{(1)} + c_2x^{(2)}]$ é solução de (2.7).

Aplicando o Teorema 2 k-vezes, tem-se que se $x^{(1)}, x^{(2)}, \dots, x^{(k)}$ são soluções gerais de (2.7), então, a soma deles também é solução. Considera-se $x^{(1)} = [x_{11}, \dots, x_{1n}]^T$, $x^{(2)} = [x_{21}, \dots, x_{2n}]^T$, \dots , $x^{(n)} = [x_{n1}, \dots, x_{nn}]^T$ soluções do sistema (2.7), onde $A_{n \times n}$ é a matriz do tipo:

$$X(t) = \begin{bmatrix} x_{11}(t) & \dots & x_{1n}(t) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{n1}(t) & \dots & x_{nn}(t) \end{bmatrix}, \quad (2.9)$$

é obtido através das n soluções obtidas posicionadas em colunas.

As colunas da matriz (2.9) são linearmente independentes para um dado valor de t se, e somente se, o seu determinante é não nulo, ou seja, $\det X(t) \neq 0$. Esse determinante é chamado de Wronskiano das soluções $x^{(1)}, x^{(2)}, \dots, x^{(n)}$ e denotado por:

$$W [x^{(1)}, \dots, x^{(n)}] = \det X(t). \quad (2.10)$$

Assim, pode-se concluir que as soluções do sistema (2.7) são linearmente independentes em um ponto se, e somente se, $W [x^{(1)}, \dots, x^{(n)}] \neq 0$.

Teorema 3 *Se as funções vetoriais $x^{(1)}, \dots, x^{(n)}$ são soluções linearmente independentes em cada ponto do intervalo aberto $I = (\alpha, \beta)$, então, toda solução $x = \phi(t)$ do sistema (2.7) é expressa de modo único por*

$$\phi(t) = c_1x^1 + c_2x^2 + \dots + c_nx^n. \quad (2.11)$$

A demonstração pode ser encontrada em Bessa (2011).

Definição 2 *Qualquer conjunto de n soluções $x^{(1)}, \dots, x^{(n)}$ linearmente independentes para $\dot{x} = A(t)x$, $A_{n \times n}$, é chamado de Conjunto Fundamental de Soluções.*

A seguir apresenta-se um teorema que permite utilizar o Wronskiano em um ponto conveniente de um intervalo aberto para concluir que as n soluções do sistema (2.7) formam um conjunto fundamental de soluções.

Teorema 4 *Se $x^{(1)}, \dots, x^{(n)}$ são soluções do sistema (2.7) no intervalo aberto $I = (\alpha, \beta)$, então $W [x^{(1)}, \dots, x^{(n)}]$ é identicamente nulo ou nunca se anula nesse intervalo.*

A demonstração pode ser encontrada em Boyce e DiPrima (2006).

2.2 ESTABILIDADE DE SISTEMA DE EDO'S LINEARES

Considere o sistema linear homogêneo de EDO's com coeficientes constantes dado por

$$\dot{x}(t) = Ax(t), \quad (2.12)$$

onde A é uma matriz real $n \times n$.

No intuito de analisar o comportamento das soluções do sistema linear (2.12), supõe-se que $\det A \neq 0$, implicando que a única solução da equação de equilíbrio da equação $Ax = 0$ seja $x = 0$.

Observe que, para o caso $n = 1$, o sistema (2.12) torna-se uma equação diferencial de primeira ordem da forma

$$\dot{x}_1 = ax_1,$$

onde a solução geral é dada por $x_1(t) = ce^{at}$, $c \in \mathbb{R}^{n+1}$.

Para o caso $n \geq 2$, supõe-se que uma solução do sistema (2.12) seja dada por

$$x(t) = \xi e^{\lambda t}, \quad (2.13)$$

sendo ξ um vetor $n \times 1$. Então, se (2.13) é solução de (2.12) temos,

$$\lambda \xi e^{\lambda t} = A \xi e^{\lambda t} \Rightarrow (A - \lambda I) \xi = 0.$$

Assim, se $\det(A - \lambda I) = 0$, isto é, λ é um autovalor da matriz A e ξ seu autovetor associado, a função $x(t)$, dado por (2.13), é uma solução não trivial de (2.12). Observa-se que a solução geral do sistema (2.12) é determinada através dos autovalores da matriz A e seus autovetores associados. Desse modo, considerando A uma matriz real n -dimensional, temos três possibilidades de autovalores da matriz A :

- Autovalores reais e distintos,
- Autovalores complexos,
- Autovalores repetidos.

A seguir apresenta-se um estudo dos três casos mencionados anteriormente.

- Os autovalores reais e distintos.

Note que se os n autovalores da matriz A são reais e distintos, então existem autovetores reais $\xi^{(i)}$ associados aos autovalores λ_i , e ainda os autovetores são linearmente independentes. Logo, as soluções do sistema (2.12) são:

$$x^{(1)} = \xi^{(1)} e^{\lambda_1 t}, \dots, x^{(n)} = \xi^{(n)} e^{\lambda_n t}.$$

Calculando o Wronskiano das soluções, mostra-se que as soluções são linearmente independentes, então:

$$W[x^{(1)}, \dots, x^{(n)}] = \begin{vmatrix} \xi_1^{(1)} e^{\lambda_1 t} & \dots & \xi_1^{(n)} e^{\lambda_n t} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \xi_n^{(1)} e^{\lambda_1 t} & \dots & \xi_n^{(n)} e^{\lambda_n t} \end{vmatrix} = e^{(\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_n)t} \begin{vmatrix} \xi_1^{(1)} & \dots & \xi_1^{(n)} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \xi_n^{(1)} & \dots & \xi_n^{(n)} \end{vmatrix}.$$

Note que, o termo $e^{(\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_n)t}$ nunca será zero, e ainda, como os autovetores são linearmente independentes o determinante da matriz é diferente de zero. Com isso, o Wronskiano é não-nulo, logo, as soluções $x^{(1)}, \dots, x^{(n)}$ geram um conjunto fundamental de soluções. Nesse caso, a solução geral de (2.12) é dada por:

$$x(t) = c_1 \xi^{(1)} e^{\lambda_1 t} + c_2 \xi^{(2)} e^{\lambda_2 t} + \dots + c_n \xi^{(n)} e^{\lambda_n t}.$$

- Autovalores complexos.

Seja λ_1 autovalor complexo conjugado e $\xi^{(1)}$ o autovetor associado a λ_1 . Então,

$$(A - \lambda_1 I) \xi^{(1)} = 0.$$

Tomando o conjugado tem-se,

$$(A - (\overline{\lambda_1} I)) \overline{\xi^{(1)}} = 0.$$

Com isso, as soluções complexas são:

$$x^{(1)} = \xi^{(1)} e^{\lambda_1 t} \quad \text{e} \quad x^{(2)} = \overline{\xi^{(1)}} e^{\overline{\lambda_1} t}.$$

Busca-se soluções reais, logo, considerando $\lambda_1 = \alpha + \beta i$ e $\xi^{(1)} = a + bi$ onde $a = [a_1 \ a_2]^t$, $b = [b_1 \ b_2]^t$, com $\alpha, \beta, a_i, b_i \in \mathbb{R}$, $i = 1, 2$. Assim,

$$\begin{aligned} x^{(1)} &= (a + bi) e^{\alpha t} [\cos(\beta t) + i \operatorname{sen}(\beta t)] = \\ &= [a e^{\alpha t} \cos(\beta t) - b e^{\alpha t} \operatorname{sen}(\beta t)] + i [a e^{\alpha t} \operatorname{sen}(\beta t) + b e^{\alpha t} \cos(\beta t)]. \end{aligned}$$

Denotando,

$$u(t) = ae^{\alpha_1 t} \cos(\beta t) - be^{\alpha_1 t} \operatorname{sen}(\beta t) \quad v(t) = ae^{\alpha_1 t} \operatorname{sen}(\beta t) + be^{\alpha_1 t} \cos(\beta t)$$

Tem-se que,

$$x^{(1)} = u(t) + iv(t). \quad (2.14)$$

Observe que, se $x^{(1)}$ é solução complexa para (2.12), então, $u(t)$ e $v(t)$ são soluções reais do sistema (2.12).

Como, $u(t) + iv(t)$ é solução, então:

$$[u(t) + iv(t)]' = A[u(t) + iv(t)] \Rightarrow u'(t) + iv'(t) = Au(t) + Aiv(t).$$

Igualando as partes reais e imaginárias, tem-se,

$$\begin{cases} \dot{u}(t) = Au(t) \\ \dot{v}(t) = Av(t) \end{cases}$$

e, assim, $u(t)$ e $v(t)$ são soluções reais para (2.12).

Considera-se λ_1 e $\overline{\lambda_1}$ autovalores conjugados com seus autovetores associados $\xi^{(1)}$ e $\overline{\xi^{(1)}}$, onde $\lambda_1 = \alpha + \beta i$ e $\xi^{(1)} = a + bi$. Note que, a e b são linearmente independentes. Considere a combinação linear

$$c_1 a + c_2 b = 0, \quad (2.15)$$

reescrevendo a e b em função dos autovetores, tem-se:

$$\xi^{(1)} [c_1 - ic_2] + \overline{\xi^{(1)}} [c_1 + ic_2] = 0.$$

Note que, $\xi^{(1)}$ e $\overline{\xi^{(1)}}$ são autovetores linearmente independentes, assim,

$$\begin{cases} c_1 - ic_2 = 0 \\ c_1 + ic_2 = 0, \end{cases}$$

o que implica $c_1 = c_2 = 0$. Agora, deve-se mostrar que $u(t)$ e $v(t)$ são soluções linearmente independentes. Seja

$$c_1 u(t_0) + c_2 v(t_0) = 0, \quad (2.16)$$

onde t_0 é um ponto qualquer do intervalo (α, β) .

Sabe-se que a e b são linearmente independentes, então reescreve-se a equação (2.16) em função de a e b , e obtêm-se:

$$c_1[e^{\alpha t_0}[a \cos(\beta t_0) - b \operatorname{sen}(\beta t_0)]] + c_2[e^{\alpha t_0}[a \operatorname{sen}(\beta t_0) + b \cos(\beta t_0)]] = 0,$$

com $e^{\alpha t_0} \neq 0$, para todo $t \in \mathbb{R}$. Assim,

$$a[c_1 \cos(\beta t_0) + c_2 \operatorname{sen}(\beta t_0)] + b[c_2 \cos(\beta t_0) - c_1 \operatorname{sen}(\beta t_0)] = 0.$$

Se a e b são linearmente independentes, então, tem-se:

$$\begin{aligned} \begin{cases} c_1 \cos(\beta t_0) + c_2 \operatorname{sen}(\beta t_0) = 0 \\ c_2 \cos(\beta t_0) - c_1 \operatorname{sen}(\beta t_0) = 0 \end{cases} &\Rightarrow \begin{cases} c_1 \cos(\beta t_0) = -c_2 \operatorname{sen}(\beta t_0) \\ c_2 \cos(\beta t_0) = c_1 \operatorname{sen}(\beta t_0) \end{cases} \\ &\Rightarrow c_1 c_2 \cos^2(\beta t_0) = -c_1 c_2 \operatorname{sen}^2(\beta t_0) \\ &\Rightarrow c_1 c_2 [\cos^2(\beta t_0) + \operatorname{sen}^2(\beta t_0)] = 0 \\ &\Rightarrow c_1 c_2 = 0 \\ &\Rightarrow c_1 = 0 \quad \text{ou} \quad c_2 = 0. \end{aligned}$$

Se $c_1 = 0$, então,

$$\begin{cases} -c_2 \operatorname{sen}(\beta t_0) = 0 \\ c_2 \cos(\beta t_0) = 0 \end{cases} \Rightarrow c_2 = 0$$

Logo, $u(t)$ e $v(t)$ são soluções linearmente independentes.

A solução geral da equação (2.12) é dada por

$$x(t) = c_1 u(t) + c_2 v(t) + c_3 \xi^{(3)} e^{\lambda_3 t} + \dots + c_n \xi^{(n)} e^{\lambda_n t} \quad (2.17)$$

onde $u(t)$ e $v(t)$ são obtidos pela equação (2.15).

- Autovalores repetidos.

O último caso apresentado, são autovalores da matriz A repetidos, ou seja, a multiplicidade algébrica é $k \geq 2$. Seja σ um autovalor da matriz A com multiplicidade algébrica k . Neste caso, existem duas possibilidades:

- Existir k autovetores linearmente independentes associados a σ . Se isso acontece, então, tem-se $\xi^{(1)}, \dots, \xi^{(k)}$, que são os k autovetores de multiplicidade k . Assim,

$$x^{(1)} = \xi^{(1)} e^{\sigma t}, \quad \dots, \quad x^{(k)} = \xi^{(k)} e^{\sigma t} \quad (2.18)$$

são k soluções linearmente independentes de (2.12).

Sejam $\lambda_{k+1}, \dots, \lambda_n$ autovalores reais e distintos associados aos autovetores $\xi^{(k+1)}, \dots, \xi^{(n)}$ respectivamente, portanto a solução geral de (2.12) é

$$x = c_1 \xi^{(1)} e^{\sigma t} + c_2 \xi^{(2)} e^{\sigma t} + c_{k+1} \xi^{(k+1)} e^{\lambda_{k+1} t} + \dots + c_n \xi^{(n)} e^{\lambda_n t}.$$

- Existir menos do que k autovetores linearmente independentes associados a σ . Se isso acontecer, tem-se que menos do que k são soluções linearmente independente, com isso precisa-se encontrar outras soluções afim de determinar a solução geral. Para isso, suponha que a multiplicidade algébrica de σ seja igual a 2 e seja $\xi^{(1)}$ o autovetor associado a σ . Portanto, uma solução para (2.12) é da forma

$$x^{(1)} = \xi^{(1)} e^{\sigma t}$$

Observe que, como nos estudos de equações diferenciais lineares de segunda ordem, pode se encontrar uma outra solução descrita por:

$$x = \delta t e^{\sigma t} \tag{2.19}$$

onde δ é um vetor constante a ser determinado. Veja que, substituindo (2.19) em (2.12), tem-se:

$$\sigma \delta t e^{\sigma t} + \delta e^{\sigma t} = A \delta t e^{\sigma t} \tag{2.20}$$

Observe que a equação acima mostra que $\delta = 0$ é solução única. Assim, $x = \delta t e^{\sigma t}$ não é uma solução trivial para (2.20).

A equação (2.20) possui os termos $t e^{\sigma t}$ e $e^{\sigma t}$, com isso, pode-se adicionar um outro termo na segunda solução da forma $\eta e^{\sigma t}$. Com isso, a segunda solução é dada por

$$x = \delta t e^{\sigma t} + \eta e^{\sigma t} \tag{2.21}$$

com δ e η vetores constantes.

Substituindo (2.21) na equação (2.12), tem-se

$$\begin{aligned} \sigma \delta t e^{\sigma t} + \delta e^{\sigma t} + \sigma \eta e^{\sigma t} &= A[\delta t e^{\sigma t} + \eta e^{\sigma t}] \Rightarrow \\ \sigma \delta t e^{\sigma t} + e^{\sigma t}[\delta + \sigma \eta] &= A[\delta t e^{\sigma t} + \eta e^{\sigma t}]. \end{aligned}$$

A partir da igualdade anterior, obtém-se:

$$\begin{cases} \sigma\delta = A\delta \\ \delta + \sigma\eta = A\eta \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} (A - \sigma I)\delta = 0 \\ (A - \sigma I)\eta = \delta \end{cases}$$

Observe que δ é um autovetor associado ao autovalor σ , ou seja, $\delta = \xi$. Portanto, a equação (2.21) é solução para (2.12) se, e somente se, as condições acima são satisfeitas. Com isso, a solução geral de (2.12) é dada por

$$x = c_1 \xi e^{\sigma t} + c_2 [\xi t e^{\sigma t} + \eta e^{\sigma t}], \quad (2.22)$$

onde η é tal que $(A - \sigma I)\eta = \xi$.

2.3 SISTEMAS AUTÔNOMOS

Equações diferenciais ordinárias (EDO's) de ordem n podem, em geral, ser representadas por um sistema de EDO's de primeira ordem. Para tal, considera-se \mathcal{D} um conjunto aberto do \mathbb{R}^{n+1} e $f: \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{R}^n$ uma função contínua. Assim, uma EDO de ordem n , pode ser escrita na seguinte forma

$$y^n = f(t, y, \dot{y}, \dots, y^{n-1}). \quad (2.23)$$

Usando a substituição de variáveis, dadas por:

$$x_1 = y, \quad x_2 = \dot{y}, \quad \dots, \quad x_n = y^{n-1}, \quad (2.24)$$

tem-se o seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = x_2 \\ \dot{x}_2(t) = x_3 \\ \vdots \\ \dot{x}_{n-1}(t) = x_n \\ \dot{x}_n(t) = f(t, x_1, x_2, \dots, x_n). \end{cases} \quad (2.25)$$

O sistema (2.25) pode ser reescrito na forma matricial dada por:

$$\dot{x}(t) = f(t, x), \quad (2.26)$$

onde

$$x(t) = \begin{bmatrix} \dot{x}_1(t) \\ \dot{x}_2(t) \\ \vdots \\ \dot{x}_n(t) \end{bmatrix}$$

e

$$f(t, x) = \begin{bmatrix} f_1(t, x_1, \dots, x_n) \\ f_2(t, x_1, \dots, x_n) \\ \vdots \\ f_n(t, x_1, \dots, x_n) \end{bmatrix}$$

com $f_i(t, x_1, \dots, x_n)$ funções definidas em $\mathcal{D} \subset \mathbb{R}^n$.

Definição 3 Uma solução para o sistema (2.26) em um intervalo $I \subset \mathbb{R}$ é uma função vetorial $\varphi : I \rightarrow \mathbb{R}^n$ tal que

(i) $\{(t, \varphi(t))\} \subset \mathcal{D}$;

(ii) $\varphi(t)$ é diferenciável no intervalo I ;

(iii) $\dot{\varphi} = f(t, \varphi(t)), \forall t \in I$.

Definição 4 Um sistema de equações diferenciais de primeira ordem é chamado de **autônomo** quando as funções f_i , $i = 1, 2, \dots, n$ não dependem explicitamente da variável independente t , mas apenas das variáveis x_1, \dots, x_n , ou seja,

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = f_1(x_1, \dots, x_n) \\ \dot{x}_2 = f_2(x_1, \dots, x_n) \\ \vdots \\ \dot{x}_n = f_n(x_1, \dots, x_n). \end{cases} \quad (2.27)$$

Definição 5 Um ponto $x \in \mathbb{R}^n$ é chamado de ponto crítico (ou ponto de equilíbrio) do sistema autônomo (2.27) se $f_i(x) = 0$, $i = 1, \dots, n$.

Usa-se o resultado a seguir para uma translação da solução através de mudança de variável.

Proposição 1 Se $\varphi(t)$ é uma solução de (2.27) em um intervalo I e se h é um número real, então $\varphi(t+h)$ é uma solução de (2.27) com domínio em $I_h = \{t-h : t \in I\}$.

Demonstração 2 Seja $\bar{\varphi} = \varphi(t+h)$, fazendo $s = t+h$, tem-se:

$$\frac{d}{dt}\bar{\varphi}(t) = \frac{d}{ds}\varphi(s) \frac{d}{dt}\varphi(t) = \frac{d}{ds}\varphi(s) = f(\varphi(s)) = f(\varphi(t+h)) = f(\bar{\varphi}(t)).$$

Nesse trabalho utiliza-se o ponto crítico sendo sempre o ponto $x = 0$. Caso isto não ocorra, pode-se utilizar a proposição anterior e obter um sistema de coordenadas em novas variáveis, de modo que o ponto crítico desse novo sistema seja a $x = 0$.

Após a definição de ponto crítico, precisa-se saber qual o comportamento próximo à ele, ou seja, em uma vizinhança.

Definição 6 Um ponto crítico \bar{x} do sistema autônomo (2.27) é dito estável se, dado $\varepsilon > 0$ existe $\delta > 0$ tal que toda solução $\varphi(t)$ do sistema que satisfaz em $t = t_0$,

$$|\varphi(t_0) - \bar{x}| < \delta,$$

existe para todo t e satisfaz, para todo $t \geq t_0$

$$|\varphi(t) - (\bar{x})| < \varepsilon.$$

Definição 7 Um ponto crítico \bar{x} é assintoticamente estável se é estável e se existe $\delta_0 > 0$ tal que se uma solução $x = \varphi(t)$ do sistema satisfaz:

$$|\varphi(t_0) - \bar{x}| < \delta_0,$$

então,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = \bar{x}.$$

Definição 8 Um ponto crítico \bar{x} é dito instável se existe $\varepsilon > 0$ de modo que para todo $\delta > 0$ se verifica:

$$|\varphi(t_0) - \bar{x}| < \delta,$$

então,

$$|\varphi(t) - \bar{x}| \geq \varepsilon.$$

Definição 9 O ponto de equilíbrio $x = 0$ do sistema linear autônomo $\dot{x} = Ax$, é chamado de ponto de sela, se os autovalores da matriz A têm parte real não nula com autovalores com parte real positiva.

2.4 ESTABILIDADE DE SISTEMAS LINEARES: CASO 2×2

O sistema autônomo mais simples é o de equações diferenciais lineares com coeficientes constantes, isto é,

$$\dot{x} = Ax \quad (2.28)$$

onde A é uma matriz de coeficientes constantes de ordem 2 e $x = (x_1, x_2)$.

As soluções do sistema linear (2.28) são da forma $x = \xi e^{\lambda t}$, onde λ é um autovalor de A e ξ é o autovetor associado. Neste momento, tem-se por objetivo determinar as soluções de equilíbrio do sistema linear, então, as soluções passam pelos pontos onde $Ax = 0$. Nesse caso, considera-se A invertível, isto é, $\det(A) \neq 0$. Com isso, o único ponto crítico obtido é $x = 0$. Como visto anteriormente, a solução do sistema linear (2.28) é dada por:

$$x(t) = c_1 \xi^{(1)} e^{\lambda_1 t} + c_2 \xi^{(2)} e^{\lambda_2 t}. \quad (2.29)$$

A análise dos autovalores é importante para se saber como será o comportamento do sistema no ponto crítico $P_1 = (0, 0)$.

- Autovalores Reais e Distintos.

Veja que podem ocorrer três tipos de autovalores reais e distintos: autovalores negativos, autovalores positivos e autovalores com sinais opostos.

- Autovalores negativos. Quando ambos os autovalores são negativos tem-se, então, um ponto crítico chamado de nó estável. Note que, de acordo com (2.29), $(x_1, x_2) \rightarrow (0, 0)$ quando $t \rightarrow \infty$ sem depender dos valores de c_1 e c_2 . Reescrevendo (2.29) da forma:

$$x(t) = e^{\lambda_1 t} [c_1 \xi^{(1)} + c_2 \xi^{(2)} e^{\lambda_2 - \lambda_1 t}]. \quad (2.30)$$

Como $\lambda_2 - \lambda_1 < 0$, e assumindo $c_1 \neq 0$, tem-se que,

$$X(t) \approx c_1 \xi^{(1)} e^{\lambda_1 t},$$

pois $c_2 \xi^{(2)} e^{(\lambda_2 - \lambda_1)t}$ torna-se desprezível comparado com $c_1 \xi^{(1)} e^{\lambda_1 t}$ para t suficien-

temente grande. Então, tem-se que quando $t \rightarrow \infty$, a solução se aproxima da origem, e ainda o faz tendendo também à reta na direção de $\xi^{(1)}$, ou seja, as soluções são tangentes à reta $\xi^{(1)}$ na direção do ponto crítico. No caso de $c_1 = 0$, tem-se $x(t) = c_2 \xi^{(2)} e^{\lambda_2 t}$ e $x(t) \rightarrow 0$ na direção de $\xi^{(2)}$.

Exemplo 1 *Estude a estabilidade da solução geral do sistema*

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -4x_1 - 4x_2 \\ \dot{x}_2 = -4x_1 - 10x_2. \end{cases} \quad (2.31)$$

Solução: Escrevendo o sistema na forma matricial, tem-se

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -4 & -4 \\ -4 & -10 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix}.$$

Os autovalores são obtidos pela soluções da equação característica dada por

$$(-4 - \lambda)(-10 - \lambda) - 16 = 0. \quad (2.32)$$

A partir da equação característica (2.32) obtém-se os seguintes autovalores: $\lambda_1 = -2$ e $\lambda_2 = -12$. Os autovetores associados são $\xi^{(1)} = (2, -1)^T$ e $\xi^{(2)} = (1, 2)^T$, respectivamente. Assim, a solução geral do sistema é dada por:

$$x(t) = c_1 \begin{bmatrix} 2 \\ -1 \end{bmatrix} e^{-2t} + c_2 \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix} e^{-12t}.$$

Se a solução $(x_1, x_2) \rightarrow (0, 0)$ quando $t \rightarrow \infty$ e se $c_1 \neq 0$, o termo $c_2 \xi^{(2)} e^{-12t}$ torna-se insignificante quando comparado ao termo $c_1 \xi^{(1)} e^{-2t}$, para t suficientemente grande. Neste caso, as trajetórias tendem à origem através da reta contendo a origem na direção de $\xi^{(1)}$. Na Figura 1 é ilustrado o comportamento das soluções do sistema (2.31).

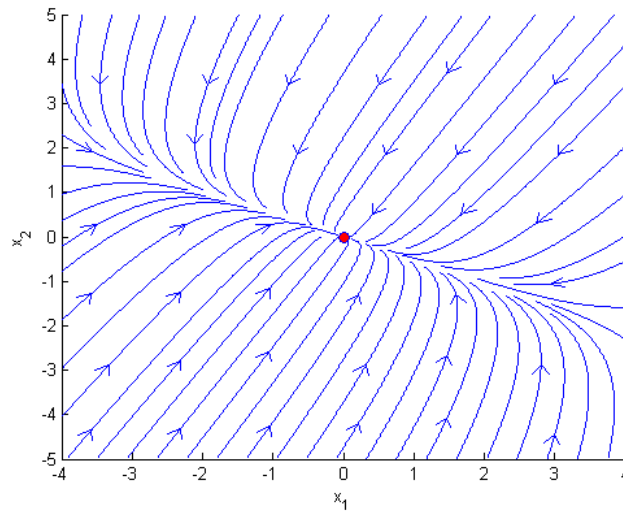


Figura 1: Plano de fase para o Exemplo 1.

– Autovalores positivos.

Quando ambos os autovalores são positivos, tem-se então um ponto crítico chamado de nó instável. A análise desse caso é similar ao o item acima. Porém, note que, de acordo com (2.29) quando t cresce, $x(t)$ torna-se grande, se afastando da origem, na direção determinada por $\xi^{(1)}$ (se $c_1 \neq 0$) ou na direção determinada por $\xi^{(2)}$ (se $c_1 = 0$).

– Autovalores com sinais opostos.

Quando os autovalores tem sinais opostos, tem-se então um ponto crítico chamado de ponto de sela. Sem perda de generalidade suponha que $\lambda_1 > 0$, assim a análise é análoga aos casos acima, porém, se $c_1 = 0$ então $x(t) = c_2 \xi^{(2)} e^{\lambda_2 t}$ tenderá para 0 na direção determinada pelo autovetor $\xi^{(2)}$, pois $\lambda_2 < 0$. E quando $c_1 \neq 0$ e $c_2 = 0$ a solução $(x_1, x_2) \rightarrow \infty$ quando $t \rightarrow \infty$. Agora no caso em que $c_1 \neq 0$ e $c_2 \neq 0$ as soluções tendem ao infinito, já que o termo exponencial positivo é predominante na solução. Veja que, as soluções que se iniciam na reta contendo a origem são as que se aproximam de $(0, 0)$ na direção do autovetor $\xi^{(1)}$.

Exemplo 2 *Estudar a estabilidade da solução geral do sistema a seguir:*

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = 4x_1 - 2x_2 \\ \dot{x}_2 = 6x_1 - 4x_2 \end{cases} \quad (2.33)$$

Solução: Colocando o sistema na forma matricial, tem-se:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 4 & -2 \\ 6 & -4 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix}.$$

Os autovalores são obtidos da solução da equação característica:

$$(4 - \lambda)(-4 - \lambda) + 12 = 0. \quad (2.34)$$

Resolvendo (2.34) obtêm-se $\lambda_1 = 2$ e $\lambda_2 = -2$. Os autovetores associados a cada autovalor são: $\xi^{(1)} = [1, 1]^T$ e $\xi^{(2)} = [1, 3]^T$, respectivamente. Assim, solução geral do sistema é dada por:

$$x(t) = c_1 \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} e^{2t} + c_2 \begin{bmatrix} 1 \\ 3 \end{bmatrix} e^{-2t}.$$

Se $c_1 = 0$, então, $x(t) \rightarrow 0$ quando $t \rightarrow \infty$. Se $c_2 = 0$, então, $|x(t)| \rightarrow \infty$ quando $t \rightarrow \infty$. Porém, se $c_1 \neq 0$ e $c_2 \neq 0$ o termo predominante é $c_1 \xi^{(1)} e^{2t}$, assim, quando t cresce o comportamento de $c_1 \xi^{(1)} e^{2t}$ nos mostra que $|x(t)| \rightarrow \infty$, assim caracteriza um ponto de sela. A Figura 2 ilustra as trajetórias do plano de fase em torno do ponto de equilíbrio.

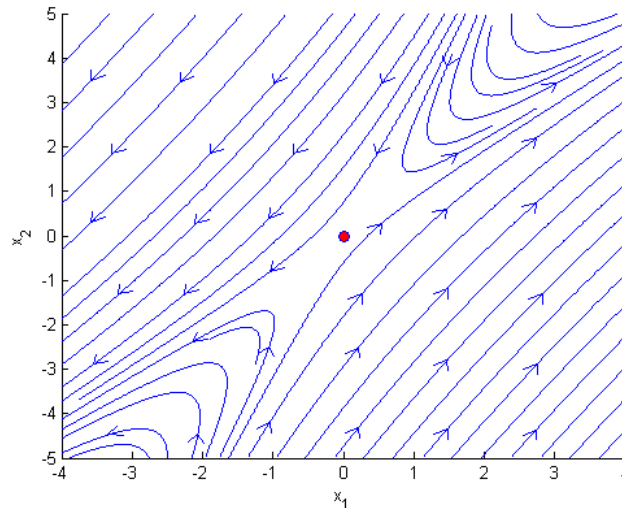


Figura 2: Plano de fase para o Exemplo 2.

- Autovalores Reais e Iguais

Neste caso, tem-se $\lambda_1 = \lambda_2$, ou seja, autovalores repetidos. Para analisar a estabilidade, precisa-se considerar dois casos, quando os dois autovetores são linearmente independentes e quando um autovetor é linearmente independente.

- Dois autovetores linearmente independentes. Como $\xi^{(1)}$ e $\xi^{(2)}$ são autovetores associados a λ_1 e linearmente independentes, então a solução geral é dada por:

$$\begin{aligned} x(t) &= c_1 \xi^{(1)} e^{\lambda_1 t} + c_2 \xi^{(2)} e^{\lambda_1 t} \\ &= (c_1 \xi^{(1)} + c_2 \xi^{(2)}) e^{\lambda_1 t}. \end{aligned}$$

Se λ_1 for negativo, então $x(t)$ tende para 0, através da reta formada pelo vetor $c_1 \xi^{(1)} + c_2 \xi^{(2)}$, então o ponto crítico é chamado nó estável degenerado. Quando $\lambda_1 > 0$, $x(t)$ torna-se grande através da reta formada pelo vetor $c_1 \xi^{(1)} + c_2 \xi^{(2)}$, e assim, tem-se um ponto crítico chamado de nó instável degenerado.

- Único autovetor linearmente independente. Como só existe um autovetor linearmente independente associado ao autovalor λ_1 , nesse caso toma-se $\xi^{(1)}$ (sem perda de generalidade) e a solução geral é dada por:

$$x(t) = c_1 \xi^{(1)} e^{\lambda_1 t} + c_2 (\xi^{(2)} t e^{\lambda_1 t} + \eta e^{\lambda_1 t}), \quad (2.35)$$

onde $(A - \lambda_1 I)\eta = \xi^{(1)}$. Para facilitar a análise, pode-se reescrever a solução geral como:

$$x(t) = t e^{\lambda_1 t} \left[c_2 \xi^{(1)} + \frac{c_1}{t} \xi^{(1)} + \frac{c_2}{t} \eta \right]. \quad (2.36)$$

Se $\lambda_1 < 0$, então $x(t)$ tende para 0 através das direções determinada por $\xi^{(1)}$, assim novamente, o ponto crítico é chamado de nó estável degenerado. Agora, se $\lambda_1 > 0$, então $x(t)$ torna-se grande através das direções determinada por $\xi^{(1)}$, assim, tem-se o ponto crítico chamado nó instável degenerado.

Exemplo 3 Considere o sistema

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -12x_1 + 10x_2 \\ \dot{x}_2 = -10x_1 + 8x_2 \end{cases} \quad (2.37)$$

Solução: Reescrevendo o sistema (2.37) na forma matricial, tem-se

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -12 & 10 \\ -10 & 8 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix}.$$

Os autovalores são obtidos por meio da solução da equação característica:

$$(-12 - \lambda)(8 - \lambda) + 100 = 0. \quad (2.38)$$

Resolvendo (2.38) obtêm-se o autovalor $\lambda = -2$ de multiplicidade algébrica 2 e o autovetor associado é $\xi^{(1)} = (1, 1)$. Neste caso, precisa-se determinar o vetor η tal que, $x(t) = \xi t e^{-2t} + \eta e^{-2t}$ seja uma solução para o sistema acima. Sabe-se que η deve satisfazer $(A - \lambda I)\eta = \xi$, isto é,

$$\begin{bmatrix} -10 & 10 \\ -10 & 10 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \eta_1 \\ \eta_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} \Rightarrow \eta = \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{1}{10} \end{bmatrix}.$$

Assim, a solução geral é dada por:

$$x(t) = c_1 \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} e^{-2t} + c_2 \left\{ t \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} e^{-2t} + \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{1}{10} \end{bmatrix} e^{-2t} \right\}.$$

Na Figura 3 observa-se que o ponto crítico é um nó estável degenerado correspondente ao sistema (2.37).

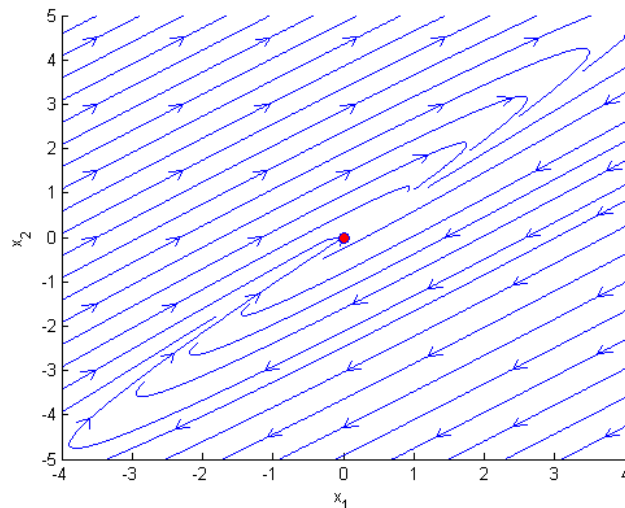


Figura 3: Plano de fase para o Exemplo 3.

- Autovalores Complexos.

Nesse caso, tem-se que $\lambda_1 = \alpha + i\beta$ e $\overline{\lambda_1} = \alpha - i\beta$ autovalores complexos e $\xi^{(1)} = B_1 + iB_2$ o autovetor associado a λ_1 , então, a solução geral pode ser descrita por:

$$x(t) = c_1 v(t) + c_2 u(t)$$

com

$$\begin{aligned} v(t) &= (B_1 \cos \beta t - B_2 \sin \beta t) e^{\alpha t} \\ u(t) &= (B_2 \cos \beta t + B_1 \sin \beta t) e^{\alpha t}. \end{aligned}$$

Logo, tem-se uma solução da forma:

$$\begin{aligned}v(t) &= e^{\alpha t}(c_1 \cos(\beta t) + c_2 \operatorname{sen}(\beta t)) \\u(t) &= e^{\alpha t}(c_2 \cos(\beta t) + c_1 \operatorname{sen}(\beta t))\end{aligned}\quad (2.39)$$

A partir disso, deve-se analisar duas possíveis soluções com autovalores complexos, o caso de raízes imaginárias puras e parte real não nula.

– Raízes imaginárias puras.

Nesse caso, tem-se $\alpha = 0$. Então, os autovalores são imaginários puros e, ainda, todas as soluções são periódicas com período de $p = 2\pi\beta$. Nesse caso o ponto crítico é chamado centro.

– Parte real não nula.

Nesse caso, tem-se $\alpha \neq 0$, ou seja, existe o efeito exponencial do termo $e^{\alpha t}$. Seja $\alpha < 0$ e $e^{\alpha t} \rightarrow 0$. Então, as soluções circulam em torno da origem e o ponto crítico neste caso é chamado de ponto espiral estável. Se $\alpha > 0$, tem-se o efeito contrário do termo $e^{\alpha t}$. Portanto, a solução se afasta da origem e, assim, o ponto crítico é chamado de ponto espiral instável.

Exemplo 4 Considere o sistema dado por:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = 2x_1 - 2x_2 \\ \dot{x}_2 = 10x_1 - 6x_2 \end{cases}\quad (2.40)$$

Solução: Os autovalores correspondentes a equação característica $(2 - \lambda)(-6 - \lambda) + 20 = 0$ são dados por $\lambda_1 = -2 + 2i$ e $\lambda_2 = -2 - 2i$. Se $\lambda_1 = -2 + 2i$, obtêm-se o seguinte autovetor associado:

$$\xi^{(1)} = \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \end{bmatrix} i.$$

As soluções reais linearmente independentes são dadas por:

$$\begin{aligned}u(t) &= e^{-2} \left(\begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix} \cos(t) + \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \end{bmatrix} \operatorname{sen}(t) \right) \\v(t) &= e^{-2} \left(\begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix} \operatorname{sen}(t) + \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \end{bmatrix} \cos(t) \right).\end{aligned}\quad (2.41)$$

Portanto, a solução geral é dada por:

$$x(t) = e^{-2t} \begin{bmatrix} c_1 \cos(t) + c_2 \text{sen}(t) \\ c_1(2 \cos(t) + \text{sen}(t)) + c_2(2 \text{sen}(t) - \cos(t)) \end{bmatrix}.$$

Note que, pela propriedade de limite tem-se uma função limitada ($\text{sen}(t) + \cos(t)$) e uma função (e^{-2t}) que tende à zero quando $t \rightarrow \infty$, ou seja, $x(t) \rightarrow (0,0)$ quando $t \rightarrow \infty$, assim caracteriza um ponto de espiral estável. A Figura 4 ilustra as trajetórias do sistema correspondente em torno do ponto de equilíbrio.

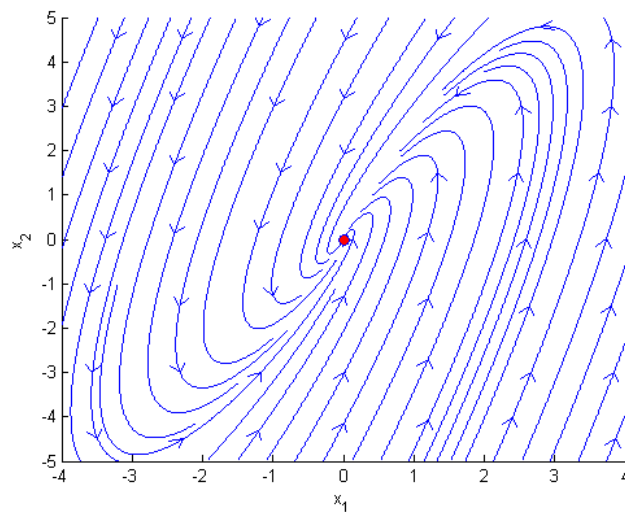


Figura 4: Plano de fase para o Exemplo 4.

2.5 ESTABILIDADE SISTEMAS DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS NÃO LINEARES

Nesta seção, o objetivo é estudar a teoria clássica de estabilidade para sistemas de equações não lineares, uma vez que o sistema de crescimento de tumores será modelado desta forma.

Considere o sistema autônomo não linear dado da seguinte forma:

$$\dot{x} = f(x). \quad (2.42)$$

com $x \in \mathbb{R}^n$ e $f(x) = (f_1(x), f_2(x), \dots, f_n(x))^T$.

Na maioria das vezes, determinar a estabilidade do sistema (2.42) através de soluções explícitas é inviável, portanto, é necessário estudar a vizinhança do ponto crítico \bar{x} . Pode-se, então, linearizar o sistema (2.42) em torno de \bar{x} e estudar o sistema linear correspondente dado

por:

$$\dot{\gamma} = J\gamma \quad (2.43)$$

com $\gamma \in \mathbb{R}^n$, $J = [\partial f_i / \partial f_x]_x$ é a matriz Jacobiana da função $f(x)$, $x = \bar{x} + \gamma$ e $|\gamma| \leq 1$.

Teorema 5 *Se \bar{x} é um ponto de equilíbrio hiperbólico da equação (2.42), então o sistema dinâmico não linear dado por essa equação é topologicamente equivalente ao sistema dinâmico linear dado por (2.43).*

A demonstração desse teorema pode ser encontrada em Monteiro (2002).

Note que, se as condições acima são satisfeitas, o sistema linear obtido expressa o comportamento do sistema não linear na vizinhança de \bar{x} . Com isso, pode-se usar toda a teoria de estabilidade linear em casos não lineares.

Exemplo 5 *Dado o sistema*

$$\frac{dx}{dt} = f(x,y) = x(4-x) - 2xy \quad (2.44)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x,y) = y(3-y) - xy. \quad (2.45)$$

Determine os pontos de equilíbrio e estude a estabilidade de cada ponto.

Solução: Para determinar os pontos de equilíbrios deve-se resolver:

$$f(x,y) = 0$$

$$g(x,y) = 0,$$

ou seja,

$$x(4-x) - 2xy = 0$$

$$y(3-y) - xy = 0,$$

Então, os pontos de equilíbrio correspondentes são $p_1 = (0,0)$, $p_2 = (0,3)$, $p_3 = (4,0)$ e $p_4 = (2,1)$. Em seguida, para analisar a estabilidade na vizinhança de cada ponto de equilíbrio, deve-se obter a matriz jacobiana do sistema e aplicar cada ponto de equilíbrio para obter os autovalores e analisar seu comportamento.

A matriz jacobiana associada ao sistema acima é dada por

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 4 - 2x - 2y & -2x \\ -y & 3 - x - 2y \end{bmatrix}.$$

O ponto crítico $p_1 = (0,0)$ fornece os autovalores $\lambda_1 = 3$ e $\lambda_2 = 4$. Portanto, um nó instável (veja Figura 5). Note que, o autovetor correspondente a $\lambda_1 = 3$ é dado pela reta $x = 0$, assim, quando o tempo cresce, a solução se afasta da origem tangente ao menor autovetor em módulo.

O ponto crítico $p_2 = (0,3)$ fornece os autovalores $\lambda_1 = -2$ e $\lambda_2 = -3$. Portanto, um nó estável (veja Figura 5). Veja que, ao contrário do caso acima, quando o tempo cresce a solução se aproxima da origem através da direção da reta $y = -3x$.

O ponto crítico $p_3 = (4,0)$ fornece os autovalores $\lambda_1 = -1$ e $\lambda_2 = -4$. Portanto, também é um nó estável,(veja Figura 5). Quando o tempo cresce a solução se aproxima da origem na direção dada pela reta $y = -\frac{3x}{8}$.

O ponto $p_4 = (2,1)$ fornece os autovalores $\lambda_1 = \frac{-3-\sqrt{17}}{2}$ e $\lambda_2 = \frac{-3+\sqrt{17}}{2}$, como são autovalores com sinais opostos, o ponto crítico p_4 é um ponto de sela (veja Figura 5).

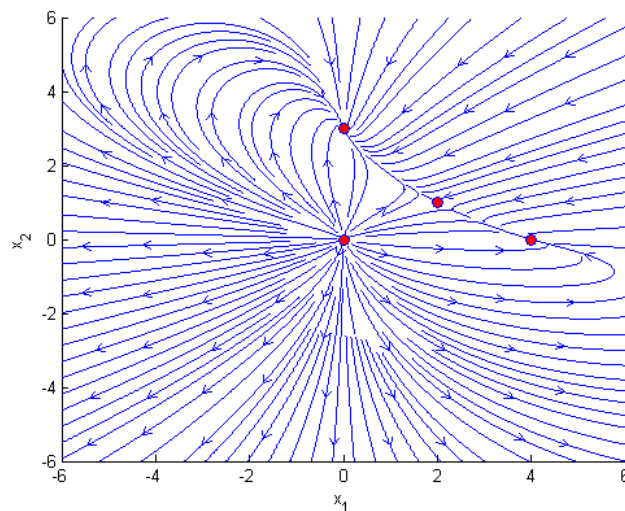


Figura 5: Plano de fase para o Exemplo 5.

3 MODELOS POPULACIONAIS

Nesse capítulo serão descritos os modelos populacionais de Malthus e Verhulst para a dinâmica de populações e, em seguida, será analisado o modelo Lotka-Volterra para uma presa e um predador e sua análise de estabilidade.

3.1 MODELO DE MALTHUS

O primeiro modelo de crescimento populacional, foi desenvolvido pelo economista e demógrafo Thomas Robert Malthus (1766-1834) e apresentado em 1798. Segundo o modelo proposto a população teria um crescimento a partir de uma progressão geométrica, isto é, quanto maior a população, maior seria seu crescimento (considerando que se teriam condições ideais para o crescimento tais como, alimentação adequada, ausência de predadores, entre outros fatores que influenciam no crescimento), por outro lado a taxa de crescimento dos alimentos seria uma progressão aritmética. Então, a partir de um tempo os alimentos não seriam capazes de sanar a necessidade de toda a população, sendo assim aconteceria a catástrofe malthusiana: Pode-se seguramente declarar que, se não for a população contida por freio algum, irá ela dobrando de 25 em 25 anos, ou crescerá em progressão geométrica (1,2,4,8,16,32,64,128,256,512,...). Pode-se afirmar, dadas as atuais condições médias da terra, que os meios de subsistência, nas mais favoráveis circunstâncias, só poderiam aumentar, no máximo, em progressão aritmética (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10)”(MALTHUS, 1798).

Denotando $P(t)$ a população no tempo t (variável independente), o modelo de Malthus é descrito por:

$$\frac{dP}{dt} = \alpha P \quad (3.1)$$

com α sendo a taxa de crescimento da população. A solução de (3.1), sujeita a condição inicial $P(0) = P_0$, é dada por:

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

onde α é determinado a partir da condição inicial.

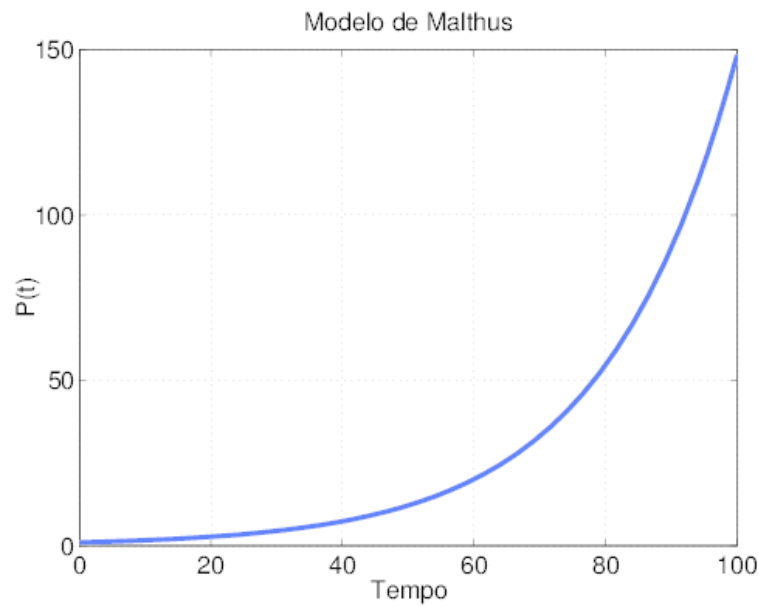


Figura 6: Modelo de Malthus com condição inicial $P_0 = 0$.

Supondo $\alpha > 0$, então, a população crescerá exponencialmente em todo tempo. O modelo de Malthus foi e ainda é de extrema importância na área de dinâmica de populações, porém quando se analisa o comportamento do modelo considerando a variável tempo tendendo ao infinito, a população cresce de forma exponencial:

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} P_0 e^{\alpha t} = +\infty \quad (3.3)$$

A Figura 6 ilustra o comportamento do modelo de Malthus dado pela equação (3.1). Note que com $t \rightarrow \infty$ a função tem comportamento exponencial.

3.2 MODELO DE VERHULST

Criado por Pierre François Verhulst e publicado em 1838 e, também, conhecido como modelo logístico, o modelo de Verhulst é uma evolução do modelo de Malthus, pois foram inseridos termos para coibir o crescimento. Nesse modelo, quando a população é pequena seu crescimento seria exponencial, já que teria o alimento ainda em abundância. Mas quando a demanda e oferta de alimento forem a mesma, tem-se, então, um limite populacional e, então, não haveria mais crescimento.

Substituindo α em (3.1) por uma função que coibi a explosão demográfica, $h(p) = (k - ap)$, tem-se, então, o modelo de Malthus modificado, conhecido como modelo de Verhulst

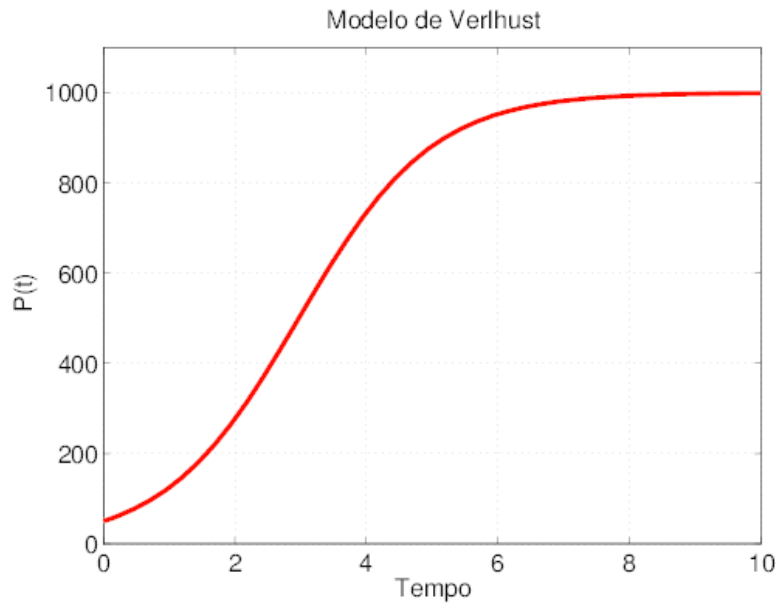


Figura 7: Modelo de Verhulst com condição inicial $P_0 = 50$.

ou modelo logístico, descrito por:

$$\frac{dP}{dt} = P(k - aP) \quad (3.4)$$

com a constante positiva. Pode-se escrever o modelo na forma equivalente, dada por:

$$\frac{dP}{dt} = kP\left(1 - \frac{P}{b}\right) \quad (3.5)$$

onde $b = \frac{P}{a}$ representa a população máxima. Nota-se que quando $P = b$, a taxa de crescimento é zero.

A solução para (3.5) é dada por:

$$P(t) = \frac{bP_0}{P_0 + (b - P_0)e^{-kt}}. \quad (3.6)$$

A partir do modelo (3.5) e fazendo $\frac{dP}{dt} = 0$ para que se possa mostrar seus pontos de equilíbrio, com isso, tem-se:

$$P\left(1 - \frac{P}{b}\right) = 0.$$

Assim, os pontos de equilíbrio correspondentes ao modelo (3.5) são $p_1 = 0$ e $p_2 = b$. Note que p_1 é um ponto de equilíbrio trivial, pois não existe população, p_2 é a capacidade máxima da população, ou seja, a taxa de crescimento é nula.

3.3 MODELO LOTKA-VOLTERRA

Os modelos matemáticos de competição e predação são formulados em termos de sistemas não lineares de equações diferenciais ordinárias tem origem com os trabalhos de Lotka e Volterra, também conhecido como modelo presa –predador trata da interação entre duas espécies, onde uma delas dispõe de alimento em abundância (presa) e a segunda espécie (predador) alimenta-se exclusivamente da população de presas.

Sejam x e y as populações da presa e do predador, respectivamente, em um instante t . Para a construção do modelo de duas espécies, considere as seguintes hipóteses.

i) Na ausência de predador, a população de presa aumenta exponencialmente a uma taxa proporcional a população atual (modelo de Malthus), ou seja, $dx/dt = ax$, $a > 0$, quando $y = 0$.

ii) Na ausência da presa, o predador é extinto (morte por falta de alimento), assim, $dy/dt = -by$, $b > 0$, quando $x = 0$.

iii) Admite-se que o encontro das duas espécies seja ao acaso e modela-se o número de encontros entre presa e predador como sendo proporcional ao produto das duas populações, ou seja, usando o termo bilinear xy .

Considerando as hipóteses apresentadas, o modelo predador-presa é descrito por:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ax - \alpha xy, \\ \frac{dy}{dt} &= -by + \beta xy\end{aligned}\tag{3.7}$$

onde a e b são as taxas de crescimento das populações da presa e do predador, respectivamente, e α e β representam as medidas de interação entre as duas espécies.

Os pontos críticos do sistema (3.7) são as soluções das equações algébricas:

$$ax - \alpha xy = 0\tag{3.8}$$

e

$$-by + \beta xy = 0.\tag{3.9}$$

Os pontos de equilíbrio correspondentes são dados por $p_1 = (0, 0)$, $p_2 = (0, \frac{a}{\alpha})$, $p_3 = (\frac{b}{\beta}, 0)$ e $p_4 = (\frac{b}{\beta}, \frac{a}{\alpha})$.

Observe que, no ponto de equilíbrio p_1 tem-se a ausência da presa e do predador, o

que biologicamente não tem significado. No ponto p_2 , não existe presa, portanto a população de predador iria se extinguir, segundo a hipótese (ii), no ponto p_3 tem-se a ausência de predador, o que faria retornar ao modelo de Malthus.

Seja o ponto de equilíbrio $p_i = (x_i, y_i)$. A matriz Jacobiana correspondente é dada por:

$$J(x_i, y_i) = \begin{pmatrix} a - \alpha y & -\alpha x \\ \beta y & -b + \beta x \end{pmatrix}.$$

Considerando os pontos de equilíbrio $p_i = (x_i, y_i)$ do sistema correspondente, obtêm-se a seguinte análise de estabilidade:

- $J(0, 0) = \begin{pmatrix} a & 0 \\ 0 & -b \end{pmatrix}.$

Os autovalores correspondentes são $\lambda_1 = a$ e $\lambda_2 = -b$. Como os autovalores são reais e com sinal trocado, então p_1 é ponto de sela.

- $J(0, \frac{a}{\alpha}) = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \frac{a\beta}{\alpha} & -b \end{pmatrix}.$

Os autovalores correspondentes são $\lambda_3 = 0$ e $\lambda_4 = -b$. Como os autovalores são reais e com sinal trocado, então p_2 é ponto de sela.

- $J(\frac{b}{\beta}, 0) = \begin{pmatrix} a & \frac{b\alpha}{\beta} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.$

Os autovalores correspondentes são $\lambda_5 = 0$ e $\lambda_6 = a$. Como os autovalores são reais e positivos, então p_3 é nó estável.

- $J(\frac{b}{\beta}, \frac{a}{\alpha}) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{a}{\alpha} \\ b & -b + \frac{a\beta}{\alpha} \end{pmatrix}$

Os autovalores correspondentes são $\lambda_7 = -i\sqrt{ab}$ e $\lambda_8 = i\sqrt{ab}$. Como os autovalores são imaginários com parte real positiva, então p_4 é um ponto estável.

3.3.1 ANÁLISE NUMÉRICA MODELO LOTKA-VOLTERRA

O objetivo desta Seção é a partir das simulações numéricas, entender o comportamento do sistema (3.7) com diferentes condições iniciais. Com isso, poderá ser observado a estabilidade do sistema a partir dos pontos críticos.

Os parâmetros utilizados nas simulações numéricas foram: $a = 20$, $b = 10$, $\alpha = 0.01$ e $\beta = 0.01$.

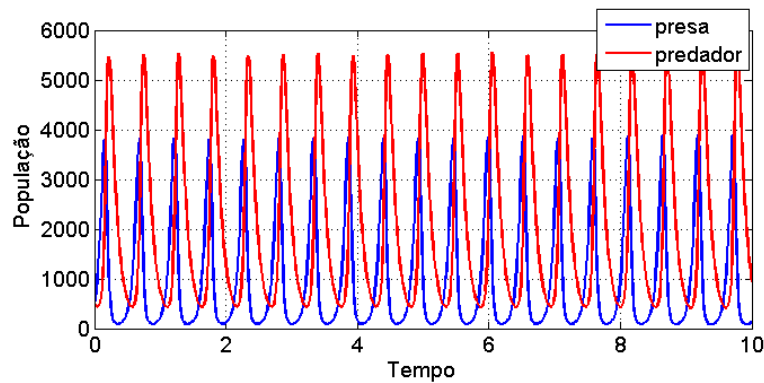


Figura 8: Solução para o sistema Lotka-Volterra com condições iniciais $x_0 = y_0 = 500$.

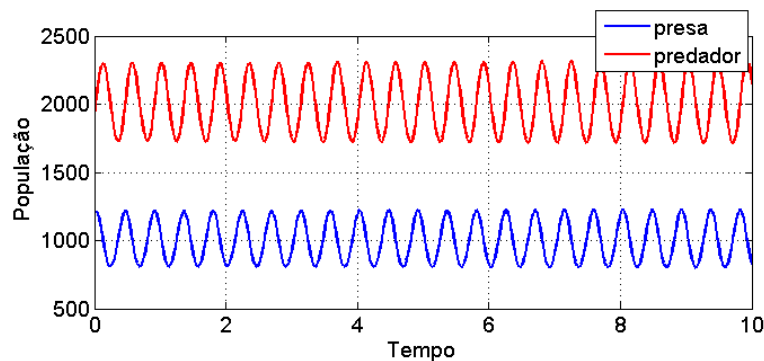


Figura 9: Solução para o sistema Lotka-Volterra com condições iniciais $x_0 = 1200$ e $y_0 = 1900$.

A partir desses parâmetros, obtém-se os seguintes pontos de equilíbrio: $p_1 = (0, 0)$, $p_2 = (0, 2000)$, $p_3 = (1000, 0)$ e $p_4 = (1000, 2000)$. Analisando o ponto de equilíbrio estável, p_4 , considera-se três situações descritas abaixo.

1º Caso: Tomando a condição inicial de presa e de predador sendo iguais, $x_0 = y_0 = 500$, nota-se que como os valores estão distante do ponto de equilíbrio a variação populacional é grande, ou seja, existe uma grande instabilidade longe do ponto de equilíbrio (veja a Figura 8).

2º Caso: Tomando como condição inicial de presa $x_0 = 1200$ indivíduos e de predador $y_0 = 1900$, nota-se que como os valores estão próximos do ponto de equilíbrio estável, então a variação é relativamente menor, ou seja, quando se aproxima-se do ponto de equilíbrio a instabilidade diminui (veja Figura 9).

3º Caso: Tomando, agora, a condição inicial sendo igual ao valor de p_4 , ou seja, $x_0 = 1000$ presas e $y_0 = 2000$ predadores, nota-se que existirá a estabilidade. Assim, não haverá mais nenhuma variação do número de populações (Veja Figura 10).

Com o auxílio do retrato de fase do sistema (3.7) ou do campo de direções, verifica-se que para diferentes trajetórias de soluções, com diferentes valores iniciais do sistemas, as

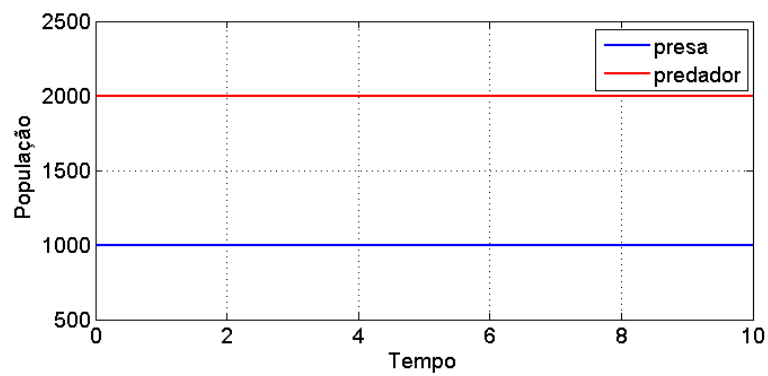


Figura 10: Solução para o sistema Lotka-Volterra no ponto de equilíbrio p_4 .

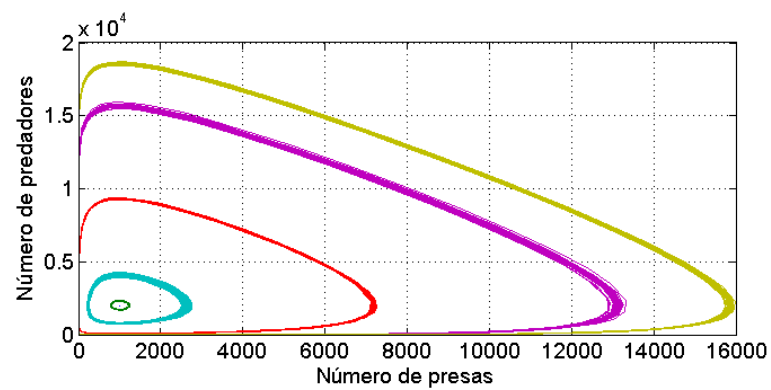


Figura 11: Plano de Fase do modelo Lotka-Volterra com diferentes condições iniciais.

trajetórias se afastam do ponto $p_1 = (0,0)$ e giram em torno do ponto de equilíbrio estável p_4 (veja Figura 11).

4 MODELO DE CRESCIMENTO TUMORAL

Nesse capítulo será apresentado o modelo de crescimento tumoral proposto por Pillis e Randunskaya (2003), bem como a análise de estabilidade do sistema. E, ainda, o modelo linear quadrático que será utilizado para descrever o tratamento por radioterapia.

4.1 MODELAGEM DO CRESCIMENTO TUMORAL

Considere o modelo proposto por Pillis e Randunskaya (2003) para o crescimento tumoral. Denota-se N , T e I para representar as células normais, tumorais e imunológicas, respectivamente. Tem-se que as células normais e as células tumorais são modeladas por um crescimento logístico e competem pelos recursos disponíveis, com o parâmetro r_i representando a taxa de crescimento e o b_i a capacidade de sobrevivência, identificando $i = 1$ os parâmetros associado ao tumor e $i = 2$ os parâmetros associados às células sadias, já as células tumorais e as imunológicas competem da forma presa-predador.

Para a construção do modelo algumas condições devem ser satisfeitas:

i) Considera-se que a fonte das células imunológicas está fora do sistema, assim, pode-se assumir uma taxa de afluência s constante na ausência de tumor, ou seja, na ausência de qualquer tumor existe uma taxa fixa de entrada de células imunes ($0 \leq s \leq 0,5$). Considera-se d_1 sendo a taxa per capita de mortalidade na presença de qualquer tumor, resultando em longo prazo uma população s/d_1 .

ii) A resposta imunológica na presença de células tumorais é modelada pelo termo de crescimento não-linear $\frac{\rho IT}{\chi + T}$ com χ e ρ constantes positivas.

iii) A interação entre as células tumorais e as imunológicas, pode ocasionar na morte das células tumorais ou na inatividade das células imunológicas, representada pelas equações

de competição dadas por:

$$\frac{dI}{dt} = -c_1IT \quad (4.1)$$

$$\frac{dT}{dt} = -c_2IT \quad (4.2)$$

onde c_1 e c_2 são coeficientes de competição.

Levando em consideração as hipóteses *i*, *ii* e *iii*, pode-se formular o modelo de crescimento tumoral descrito por:

$$\dot{N} = r_2N(1 - b_2N) - c_4TN \quad (4.3)$$

$$\dot{T} = r_1T(1 - b_1T) - c_3TN - c_2IT \quad (4.4)$$

$$\dot{I} = s + \frac{\rho IT}{\chi + T} - c_1IT - d_1I \quad (4.5)$$

O sistema (4.3)-(4.5) representa o crescimento de células tumorais, somente com as células imunológicas e as células normais, sem qualquer intervenção de tratamento.

Estudos realizados por Pillis e Randunskaya (2003) mostram que deve-se considerar $I \geq 0,15$, e o número de células no organismo sendo 0.15×10^{11} . A mesma escala vale para células normais e tumorais.

Na Figura 12 são apresentadas as trajetórias do sistema tumoral sem aplicação de controle (tratamento). Nota-se que as células tumorais a partir de 50 dias dominam o sistema, em contra partida, as células normais e imunológicas diminuem.

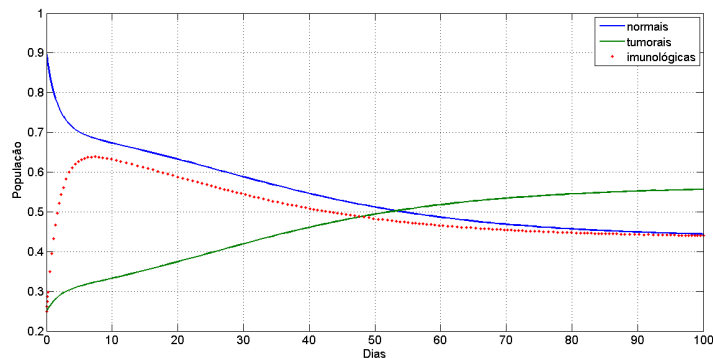


Figura 12: Dinâmica do sistema tumoral sem aplicação de controle.

4.2 EQUILÍBRIO DO SISTEMA LIVRE DE DROGAS

Considere que não exista nenhuma aplicação de tratamento (droga) no sistema (4.3)-(4.5).

O paciente será considerado “curado” quando o sistema esta em torno de uma bacia de atração estável livre de células tumorais, ou então, em torno de uma bacia de atração estável na qual só exista uma pequena quantia de células tumorais.

Neste caso, os três planos do sistema (4.3)-(4.5) sem a aplicação de droga são descrito por:

- \tilde{N}_N

$$\dot{N} = 0 \Rightarrow \begin{cases} N = 0 \\ N = \frac{1}{b_2} - \left(\frac{c_4}{b_2 r_2}\right) T. \end{cases}$$

\tilde{N}_N é a união de dois planos, $I - T$ são as coordenadas do plano e N_N é o plano paralelo ao eixo-I.

Denota-se $g(T)$ a função que descreve N_N em termos da população tumoral:

$$g(T) = \frac{1}{b_2} - \left(\frac{c_4}{b_2 r_2}\right) T.$$

- \tilde{N}_T

$$\dot{T} = 0 \Rightarrow \begin{cases} T = 0 \\ T = \frac{1}{b_1} - \left(\frac{c_2}{b_1 r_1}\right) I - \left(\frac{c_3}{b_1 r_1}\right) N. \end{cases}$$

- \tilde{N}_I

$$\dot{I} = 0 \Rightarrow I = \frac{s(\chi + T)}{(c_1 T - d_1)(\chi + T) - \rho T}$$

com $\rho T \neq (c_1 T - d_1)(\chi + T)$.

com N_I uma superfície cilíndrica encurvada paralela ao eixo-N.

Considera-se $f(T)$ a função da população tumoral que descreve N_I dada por:

$$f(T) = \frac{s(\chi + T)}{(c_1 T - d_1)(\chi + T) - \rho T}.$$

Através dessas análises, pode-se classificar os pontos de equilíbrio onde estão as intersecções

das superfícies, estudos mais detalhados podem ser encontrados em Pillis e Randunskaya (2003).

Os pontos de equilíbrio sem tratamento serão classificados em três tipos, livre de tumor, morto e de coexistência.

1) Livre de tumor: nesta análise, considera-se a população de células tumorais como sendo zero. Entretanto, as células normais sobrevivem, ou seja,

$$N = r_2 N(1 - b_2 N)$$

$$T = 0$$

$$I = s - d_1 I.$$

Então, o ponto de equilíbrio é $(N, T, I) = \left(\frac{1}{b_2}, 0, \frac{s}{d_1}\right)$.

2) Morto: nesta análise, considera-se a população de células normais sendo zero. Então, tem-se dois possíveis pontos de equilíbrio:

- Tipo 1: Células normais e tumorais sendo nulas.

$$N = 0$$

$$T = 0$$

$$I = s - d_1 I.$$

Logo, o ponto de equilíbrio é $(N, T, I) = \left(0, 0, \frac{s}{d_1}\right)$.

- Tipo 2: Células normais sendo nulas e células tumorais sobrevivem. Assim, o ponto de equilíbrio será $(N, T, I) = (0, a, f(a))$.

Considera-se a uma solução não-negativa de:

$$a + \left(\frac{c_2}{r_1 b_1}\right) f(a) - \frac{1}{b_1} = 0$$

onde $f(a)$ é obtida através da população de células tumorais e representa a população de células imunológicas dada por $(T = a)$:

$$f(a) = \frac{s(\alpha + T)}{c_1 T(\alpha + T) + d_1(\alpha + T) - \rho T}.$$

3) Coexistência: nesta análise, considera-se as populações tumorais e normais sendo diferente de zero e coexistentes. Então, o ponto de equilíbrio será dado por: $(N, T, I) = (g(b), b, f(b))$. Considera-se b uma solução não-negativa de:

$$b + \left(\frac{c_2}{r_1 b_1}\right) f(b) + \left(\frac{c_3}{r_1 b_1}\right) g(b) - \frac{1}{b_1} = 0,$$

onde $g(b)$ é obtida através da população de células tumorais e representa a população de células normais dada por ($T = b$):

$$g(b) = \frac{1}{b_2} - \left(\frac{c_4}{c_2}\right) T.$$

4.2.1 EQUILÍBRIO LIVRE DO TUMOR

Nessa seção será analisado o ponto de equilíbrio do sistema (4.3)-(4.5) livre de tumor, e ainda, será determinado os parâmetros para que o ponto de equilíbrio seja localmente estável. Para isso é necessário analisar a matriz Jacobiana do sistema (4.3)-(4.5) que é dada por:

$$J = \begin{bmatrix} \dot{N} \\ \dot{T} \\ \dot{I} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r_2(1 - 2b_2N) - c_4T & -c_4N & 0 \\ -c_3T & r_1(1 - 2b_1T) - c_2I - d_1 - c_3N & -c_2T \\ 0 & \frac{\rho\chi I}{(\chi+T)^2} - c_1I & -c_1T - d_1 \end{bmatrix}.$$

A partir da matriz Jacobiana J , avaliando-se a linearidade no ponto $p_0 = \left(\frac{1}{b_2}, 0, \frac{s}{d_1}\right)$ e, obtêm-se, os seguintes autovalores: $\lambda_1 = -r_2$, $\lambda_2 = r_1 - \frac{c_3}{b_2} - \frac{c_2s}{d_1}$ e $\lambda_3 = -d_1$.

Nesse caso, o sistema é estável no ponto p_0 quando, λ_1 , λ_2 e λ_3 forem negativos. Como $-r_2 < 0$, tem-se $\lambda_1 < 0$ e ainda $-d_1 < 0$, então $\lambda_3 < 0$.

Analisando o caso em que λ_2 é negativo, tem-se:

$$\lambda_2 < 0 \Rightarrow r_1 < \frac{c_1s}{d_1} + \frac{c_3}{b_2}. \quad (4.6)$$

A expressão (4.6) ilustra o caso do equilíbrio instável instável, então, de acordo com o modelo (4.3)-(4.5) nenhum tratamento será capaz de controlar com o tumor.

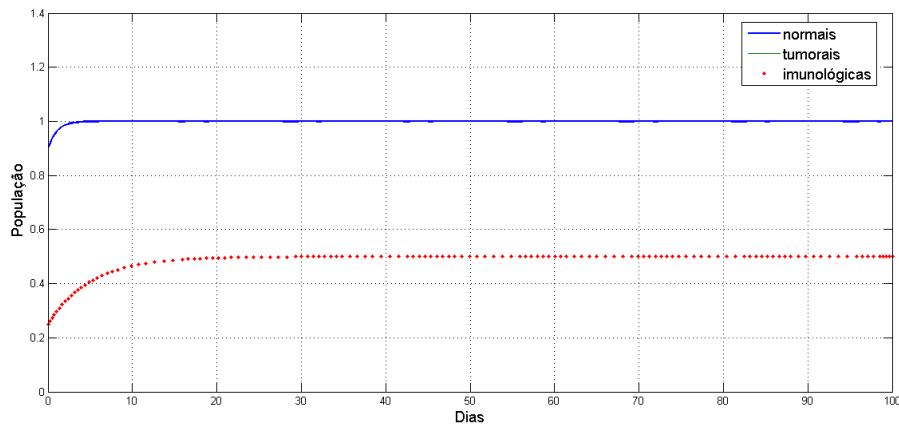


Figura 13: Sistema sem a presença do tumor.

A Figura 13 ilustra o comportamento das células normais e imunológicas sem a presença de tumor. Observe que o sistema têm um comportamento logístico, isto é, existe um limitante para os seus crescimentos.

4.2.2 EQUILÍBRIO MORTO

O ponto de equilíbrio morto do sistema (4.3) - (4.5) é dividido em dois tipos: células normais e tumorais sendo nulas e células normais sendo nulas e tumorais sobrevivem.

Quando as células normais e tumorais são zero, os autovalores obtidos através da matriz jacobiana do sistema (4.3) - (4.5) no ponto $p_1 = \left(0, 0, \frac{s}{d_1}\right)$ são nulos. Portanto, o ponto sempre será instável, independentemente dos parâmetros adotados. Quando apenas as células normais são zero o ponto de equilíbrio é dado por $p_2 = (0, a, f(a))$, note que a estabilidade deste ponto dependerá dos parâmetros do sistema.

4.2.3 EQUILÍBRIO DE COEXISTÊNCIA

Uma análise importante sobre o equilíbrio do sistema é quando existe uma quantidade pequena de células tumorais e uma grande quantidade de células normais. Esse equilíbrio ocorre na intersecção das três superfícies (tumoral, normal e imunológica) na origem. Note que, o objetivo de qualquer intervenção de tratamento é zerar o valor das células tumorais, ou ao menos diminuir para um valor onde não interfiram no crescimento das outras células. Assim, o estudo sobre o ponto de equilíbrio livre de tumor é importante no ponto de vista clínico, pois, a partir da intervenção de alguma forma de tratamento, objetiva-se transferir o ponto de coexistência para o livre de tumor.

4.3 MODELO LINEAR QUADRÁTICO E RADIOTERAPIA

O modelo Linear Quadrático (LQ) é usado amplamente na radiologia, tendo como objetivo avaliar a fração de morte celular radio-induzida. Esse modelo foi desenvolvido por Douglas e Fowler em 1989 com o objetivo de descrever a relação entre a sobrevivência das células e a dosagem absorvida em um sistema.

A fração sobrevivente para este tipo de situação, pode ser descrita por:

$$S = e^{-n\alpha d - n\beta d^2} \quad (4.7)$$

onde, S é a fração de células sobreviventes, n é o número de aplicações, d é a dose por fração,

α é o número de células mortas por Gy (unidade de medida de dose absorvida), β é o número de células mortas por $(Gy)^2$ em escala logarítmica do componente quadrático.

O comportamento do modelo linear quadrático é descrito na Figura 14.

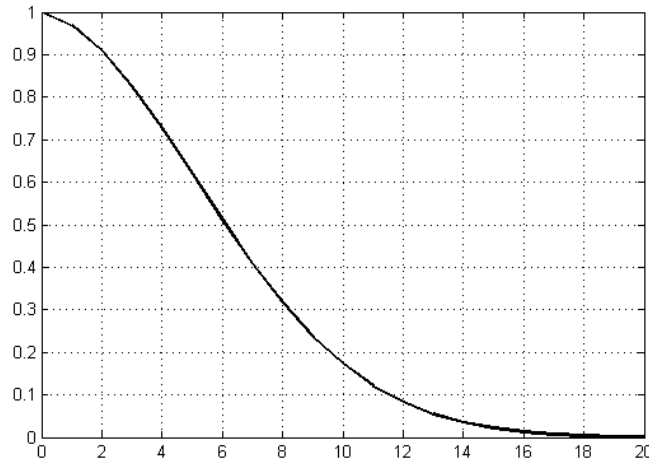


Figura 14: Comportamento do modelo Linear Quadrático.

O modelo LQ é usado para simular as doses de radioterapia aplicadas. A radioterapia consiste em um tratamento que através de feixes de radiação ionizantes possibilita a destruição de células, principalmente das células tumorais. Observe que as radiações ionizantes são carregadas de energia, assim, ao entrar em contato com algum tecido do corpo dão origem a elétrons que geram efeitos químicos como, por exemplo, a hidrólise da água e a ruptura das cadeias de ADN, com isso, a morte das células ocorre por vários fatores (INCA, 2016).

A dosagem do tratamento é estipulada segundo alguns protocolos de tratamento e o tempo de aplicação varia conforme a especificidade de cada indivíduo e do tumor. Porém, todas as aplicações tem o mesmo objetivo, diminuir ou exterminar as células tumorais causando o menor dano possível para células normais presentes no tecido analisado. Quanto mais rápido o tumor diminuir, mais radiosensível o tumor se torna. A radiosensibilidade está diretamente ligada à origem da célula, a oxigenação e a forma clínica da apresentação do tumor, grande parte dos tumores radiosensíveis são radiocuráveis. Para que o efeito da radioterapia atinja o maior número de células neoplásicas e seja respeitada a matança de células normais, a dose total do tratamento é administrada normalmente fracionada em doses diárias iguais (IARC, 2016).

O tratamento por radioterapia pode ser prescrevida como único ou associada à outros métodos terapêuticos tais como quimioterapia, imunoterapia, etc. Além de poder ser combinada a cirurgia, com a aplicação, pré-operatória ou pós-operatória. Os efeitos colaterais causados

pelo radioterapia são normalmente tolerados pelo paciente, desde que os princípios de matança de células normais e o fracionamento da dose total seja atendido (INCA, 2016).

5 SIMULAÇÕES NUMÉRICAS

No presente capítulo serão apresentados alguns estudos de casos onde será analisado a dinâmica de crescimento tumoral com aplicação de controle através do modelo linear quadrático, o qual é utilizado para descrever o tratamento por radioterapia. Resultados de simulações numéricas foram obtidos com o uso do software Matlab.

5.1 MODELO DINÂMICO DE CRESCIMENTO TUMORAL

O modelo dinâmico de crescimento tumoral proposto por Pillis e Randunskaya (2003), repetido aqui para facilitar a descrição do problema, é dado por:

$$\begin{aligned}\dot{N} &= r_2N(1 - b_2N) - c_4TN \\ \dot{T} &= r_1T(1 - b_1T) - c_3TN - c_2IT \\ \dot{I} &= s + \frac{\rho IT}{\chi + T} - c_1IT - d_1I,\end{aligned}\tag{5.1}$$

com parâmetros definidos anteriormente.

A fração de morte celular induzida pela aplicação da radioterapia no controle das células tumorais é uma função da dose, $d(\text{Gy})$, aplicada no local do tumor e é dada pela curva dose resposta (FOWLER et al., 2003):

$$F_i = a_i(1 - e^{n\alpha_i d - n\beta_i d^2}),\tag{5.2}$$

sendo F_i a fração de células mortas a cada dose aplicada no local do tumor, n o número de aplicações da dose de radioterapia, $i = 1, 2, 3$ indicam os parâmetros relacionados as células tumorais, normais e imunológicas, respectivamente.

Para as simulações numéricas será considerado o problema de controle de crescimento

tumoral da forma discretizada. Dessa forma, considera-se o seguinte modelo discreto:

$$\begin{aligned}
 N_{t+1} &= r_2 N_t (1 - b_2 N_t) - c_4 T_t N_t \\
 T_{t+1} &= r_1 T_t (1 - b_1 T_t) - c_3 T_t N_t - c_2 I_t T_t \\
 I_{t+1} &= s + \frac{\rho I_t T_t}{\chi + T_t} - c_1 I_t T_t - d_1 I_t.
 \end{aligned} \tag{5.3}$$

Incluindo ao sistema (5.3) o controle dado pelo modelo linear quadrático $F_i(d_t)$, para simular o tratamento por radioterapia, obtêm-se:

$$\begin{aligned}
 N_{t+1} &= r_2 N_t (1 - b_2 N_t) - c_4 T_t N_t - (1 - F_i) N_t \\
 T_{t+1} &= r_1 T_t (1 - b_1 T_t) - c_3 T_t N_t - c_2 I_t T_t - (1 - F_i) T_t \\
 I_{t+1} &= s + \frac{\rho I_t T_t}{\chi + T_t} - c_1 I_t T_t - d_1 I_t - (1 - F_i) I_t.
 \end{aligned} \tag{5.4}$$

onde $F_i(d_t)$ é a fração de células mortas no tempo t .

Os protocolos de tratamento utilizados para as simulações numéricas são dados de acordo com a Tabela 1. Note que, como já mencionado, o maior objetivo da aplicação do tratamento é a eliminação do tumor, afetando o mínimo possível as células saudáveis. Para isso, de acordo com os estudos realizados por Moonem e Bartelink (1994) deve-se seguir alguns critérios para que o paciente não tenha complicações posteriores proveniente do tratamento nos tecidos saudáveis. Desta forma, alguns critérios devem ser satisfeitos:

1. A cada aplicação de radioterapia a fração de morte celular das células normais (F_n) não pode ser superior à 44% do estado inicial, ou seja, no tempo $t + 1$ a população de células deve ser maior ou igual 66% em relação ao tempo anterior t .
2. A população de células normais não deve ser inferior a 0,44 unidades normalizadas do estado considerado saudável $\left(\frac{1}{b_2}\right)$.

Tabela 1: Protocolos Padrão de Tratamento por Radioterapia

| Protocolos | Tecido de Resposta | Tempo de Tratamento | Dose Total(Gy) | Indicado para Tumores |
|------------|--------------------|---------------------|----------------|-----------------------|
| 01 | Precoce | 2 - 3 semanas | 30,00 | Cabeça e Pescoço |
| 02 | Precoce | 6 - 7 semanas | 60,00 | Mama |
| 03 | Precoce | 0 - 1 semanas | 20,00 | Melenoma Ocular |
| 04 | Precoce | 3 - 4 semanas | 40,00 | Pele(eritema) |
| 05 | Precoce | 5 - 6 semanas | 30,00 | Pulmão |
| 06 | Tardia | 6 - 7 semanas | 66,00 | Próstata |

Fonte: Fowler et al. (2003) e Clark e Mcgee (1997)

5.2 RESULTADOS DE SIMULAÇÃO

Nesta seção serão apresentados os resultados de simulações numéricas referente ao comportamento do sistema com aplicação de tratamento por radioterapia. Assim, foram utilizados os protocolos presentes na Tabela 1 e as condições iniciais $N_0 = 0,9$, $T_0 = 0,25$ e $I_0 = 0,15$.

Para os demais parâmetros do sistema tumoral foram adotados os seguintes valores de parâmetros seguindo (PILLIS; RANDUNSKAYA, 2003):

$$\begin{array}{cccccc}
 a_1 = 0,2 & a_2 = 0,3 & a_3 = 0,1 & b_1 = 1,0 & b_2 = 1,0 & \\
 \alpha = 0,3 & c_1 = 1,0 & c_2 = 0,5 & c_3 = 1,0 & c_4 = 1,0 & \\
 d_1 = 0,2 & r_1 = 1,5 & r_2 = 1,0 & s = 0,33 & \rho = 0,01 &
 \end{array}$$

Observe que no caso do equilíbrio livre de tumor ($T = 0$), o sistema é estável se o autovalor λ_2 correspondente for negativo:

$$\lambda_2 < 0 \Rightarrow r_1 < \frac{c_1 s}{d_1} + \frac{c_3}{b_2}. \quad (5.5)$$

Se considerar a inequação (5.5) e $r_1 = 2,66$, tem-se:

$$2,66 > \frac{0,33}{0,2} + 1 \Rightarrow 2,66 > 2,65.$$

Nesse caso, como o autovalor é positivo, o ponto de equilíbrio livre de tumor se torna instável, ou seja, de acordo com (5.5) nenhum tratamento será capaz de coibir o crescimento do tumor.

A seguir, serão apresentado alguns estudos de casos para mostrar a influência do parâmetro r_1 na dinâmica tumoral.

5.2.1 INSTABILIDADE DO SISTEMA: MELENOMA OCULAR

Para o caso do Melenoma Ocular considera-se o tratamento convencional com $\frac{\alpha}{\beta} = 10\text{Gy}$. De acordo com a Tabela 1 a dose total é de no máximo 20Gy, dividida em 10 aplicações de 2,0Gy durante 10 dias.

A Figura 15 ilustra o comportamento do sistema tumoral com tratamento convencional. Observe que mesmo com a dosagem máxima permitida (veja Tabela 1) a partir do 2º dia de tratamento o tumor toma conta do sistema, levando o paciente ao óbito.

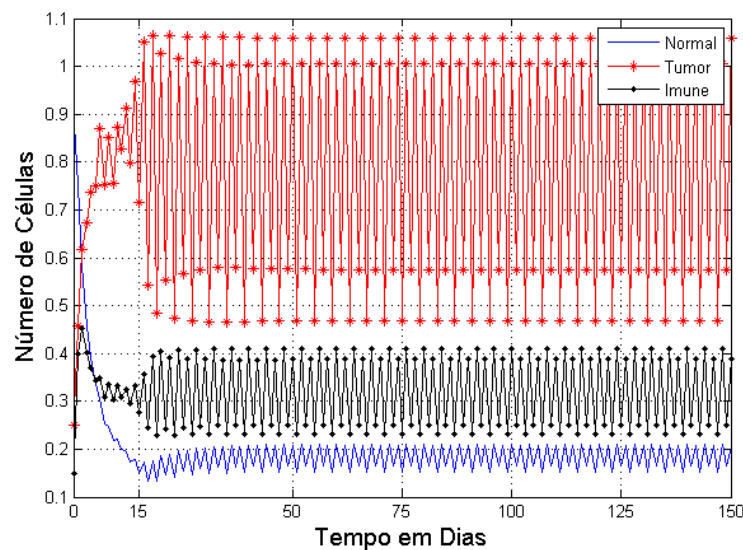


Figura 15: Tratamento Convencional do Melenoma Ocular com dose total de 20Gy durante 20 dias.

5.2.2 INSTABILIDADE DO SISTEMA: CÂNCER DE PULMÃO

No caso do tratamento para o câncer de pulmão, considera-se $\frac{\alpha}{\beta} = 10\text{Gy}$. De acordo com a Tabela 1 a dose total é de no máximo 30Gy, dividida em 17 aplicações de 1,8Gy durante 17 dias.

A Figura 16 ilustra o comportamento do sistema tumoral com tratamento convencional. Note que mesmo com a dosagem máxima permitida (veja Tabela 1) a partir do 3º dia de tratamento o tumor toma conta do sistema, assim posteriormente levando o paciente ao óbito.

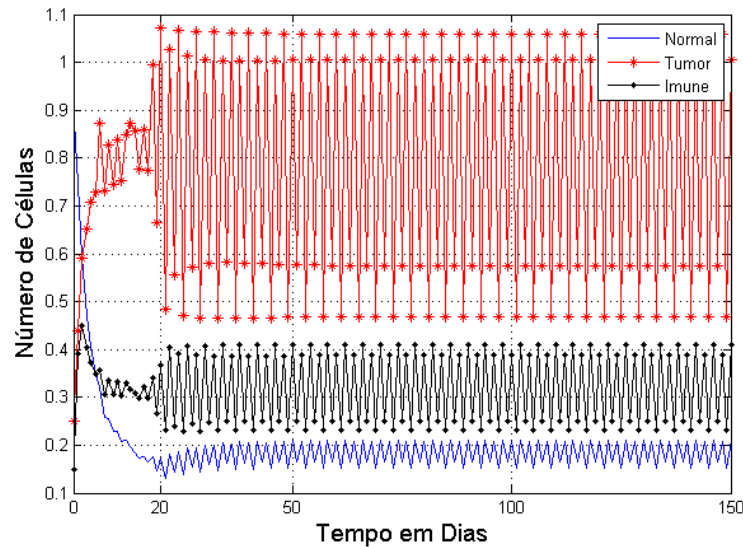


Figura 16: Tratamento Convencional para o Câncer de Pulmão com dose total de 30 Gy durante 15 dias.

5.2.3 CÂNCER DE PRÓSTATA

A seguir serão apresentados alguns casos específicos de cânceres para simular o tratamento por radioterapia e analisar a dinâmica do sistema de crescimento tumoral, considerando o parâmetro $r_1 = 1,5$.

Considere $\alpha/\beta = 3\text{Gy}$ e utilizando o tratamento convencional e o hipofracionamento como forma de tratamento. O hipofracionamento consiste em doses diárias maiores do que o tratamento convencional, portanto, parece ser uma opção terapêutica interessante para este tumor, tendo em vista a possibilidade de melhora do índice terapêutico com uma alteração na dose diária de radioterapia (FABIO; LUIS, 2004). Os resultados das simulações encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2: Câncer de Próstata

| Tipo de Fracionamento | Tempo de Eliminação do tumor | Dose/Fração | Tempo de Tratamento | Dose Total (Gy) | FN | FT |
|-----------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|-----------------|------|------|
| Convencional | 56 dias | 37 frações de 1.8 Gy | 37 dias | 66.00 | 0.09 | 0.22 |
| Hipofracionamento | 48 dias | 20 frações de 3.3 Gy | 20 dias | 66.00 | 0.10 | 0.23 |

¹FN = Fração de células normais mortas por dose aplicada.

²FT = Fração de células tumorais mortas por dose aplicada.

De acordo com a Tabela 2 o tumor é eliminado do sistema após 48 dias utilizando o hipofracionamento e 56 dias utilizando o tratamento convencional. Em ambos os tratamentos o paciente é curado. Assim, a partir dessas simulações o uso do hipofracionamento é mais indicado, visto que o tempo de tratamento e de eliminação do tumor é menor em comparação ao uso do tratamento convencional. Os gráficos correspondentes ao dois tratamentos estão representados nas Figuras 17 e 18, respectivamente.

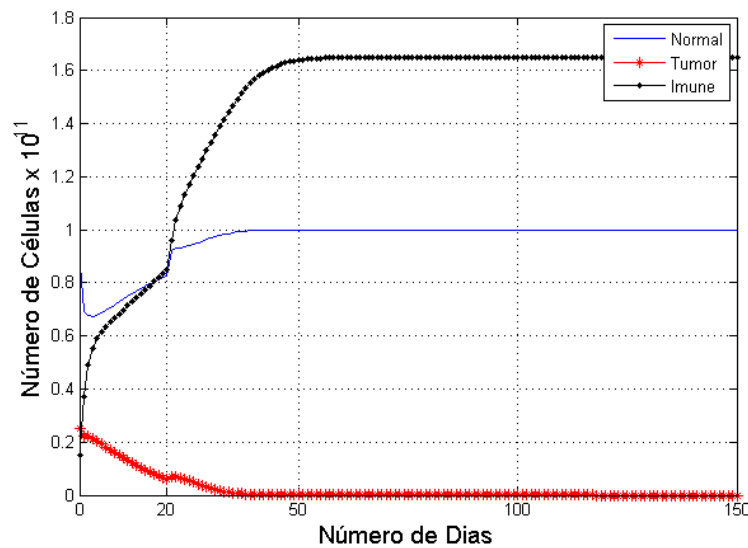


Figura 17: Simulação de tratamento por radioterapia: Câncer de Próstata utilizando o hipofracionamento com dose total de 66 Gy em 20 aplicações de 3,3 Gy durante 20 dias.

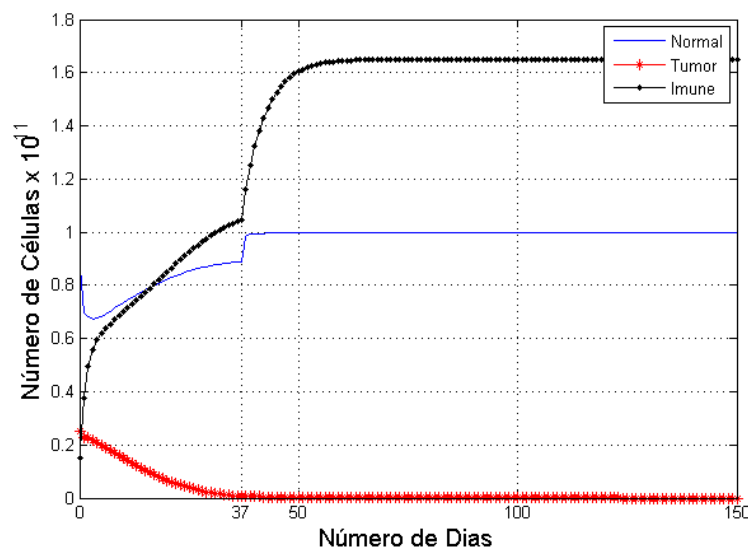


Figura 18: Simulação de tratamento por radioterapia: Câncer de Próstata utilizando o tratamento convencional com dose total de 66 Gy em 37 aplicações de 1,8 Gy durante 37 dias.

5.2.4 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Neste estudo de caso, considera-se $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ e as simulações foram feitas utilizando o tratamento convencional e o hiperfracionamento. O hiperfracionamento consiste na divisão da dose convencional em duas frações diárias. A terapia com hiperfracionamento tem relatada significativa melhora no controle local e regional deste tipo de tumor (FABIANA et al., 2008). Os resultados das simulações encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3: Câncer de Cabeça e Pescoço

| Tipo de Fracionamento | Tempo de Eliminação do tumor | Dose/Fração | Tempo de Tratamento | Dose Total (Gy) | FN | FT |
|-----------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|-----------------|------|------|
| Convencional | 52 dias | 15 frações de 2.0 Gy | 15 dias | 30.00 | 0.03 | 0.12 |
| Hiperfracionamento | 46 dias | 30 frações de 1.0 Gy | 15 dias | 30.00 | 0.2 | 0.13 |

De acordo com a Tabela 3 o tumor é eliminado após 52 dias utilizando o tratamento convencional e 30 dias utilizando o hiperfracionamento. O tempo de eliminação do tumor utilizando o hiperfracionamento é bem inferior comparado a utilização do convencional, assim, a partir dessa simulação numérica o tratamento com hiperfracionamento seria o mais indicado para este caso. Em ambos os casos o paciente é curado. As Figuras 19 e 20 ilustram o comportamento do sistema com aplicação dos tratamentos citados.

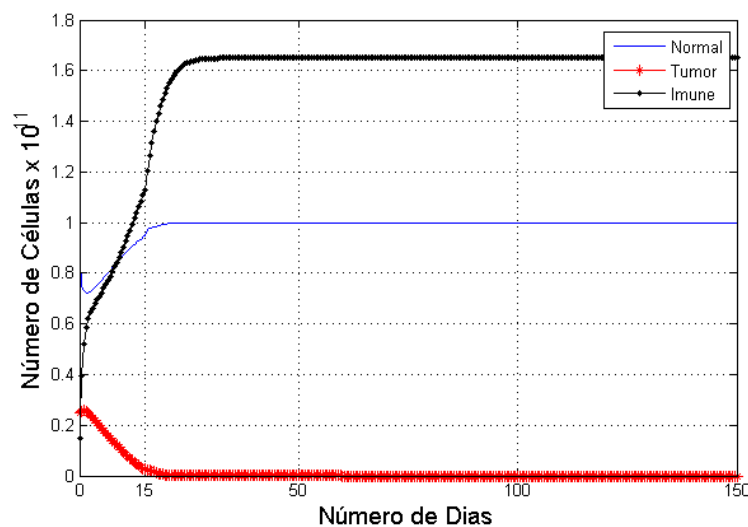


Figura 19: Simulação de tratamento por radioterapia: Câncer de Cabeça e Pescoço utilizando o hiperfracionamento e dose total de 30 Gy em 15 aplicações de 1,3 Gy durante 15 dias.

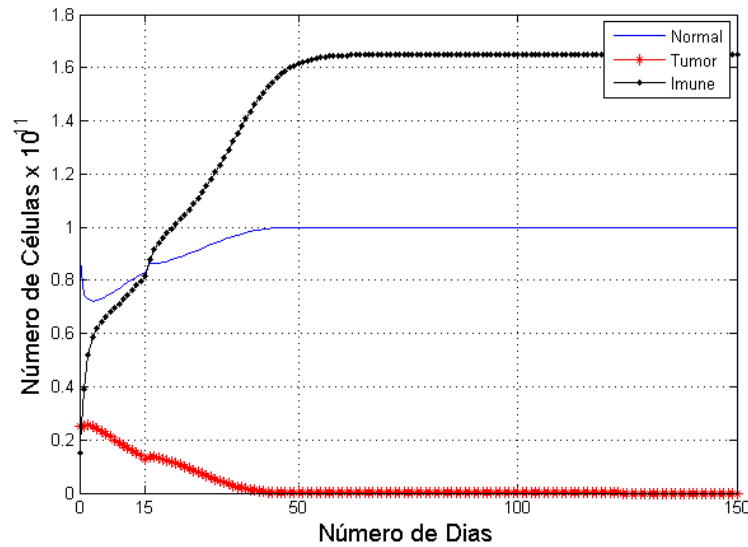


Figura 20: Simulação de tratamento por radioterapia: Câncer de Cabeça e Pescoço utilizando o tratamento convencional e dose total de 30 Gy em 15 aplicações de 2 Gy durante 15 dias.

5.2.5 CÂNCER DE PELE

Neste estudo de caso, considera-se $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ e as simulações foram feitas utilizando tratamento convencional e o fracionamento acelerado. O fracionamento acelerado divide a dose convencional em três frações diárias. A escolha desse fracionamento baseia-se nos estudos feitos por Stiegelmeier (2007), que a partir de simulações numéricas obteve o melhor resultado para este tipo de câncer usando as mesmas condições aqui explicitadas. Os resultados das simulações encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: Câncer de Pele

| Tipo de Fracionamento | Tempo de Eliminação do tumor | Dose/Fração | Tempo de Tratamento | Dose Total (Gy) | FN | FT |
|-----------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------|------|------|
| Convencional | 35 dias | 25 frações de 1.6 Gy | 25 dias | 40.00 | 0.03 | 0.16 |
| F. Acelerado | 21 dias | 60 frações de 0.66 Gy | 20 dias | 30.00 | 0.03 | 0.14 |

De acordo com a Tabela 4 com o tratamento convencional, o tumor é eliminado após 35 dias e 22 dias com o fracionamento acelerado. O tempo de eliminação do tumor utilizando o fracionamento acelerado é mais satisfatório, ainda que o FT seja menor, isto acontece pois o número de aplicações da radioterapia é 3 vezes mais do que o tratamento convencional. O paciente é curado em ambos os tratamentos. As Figuras 21 e 22 correspondem aos dois tratamentos citados.

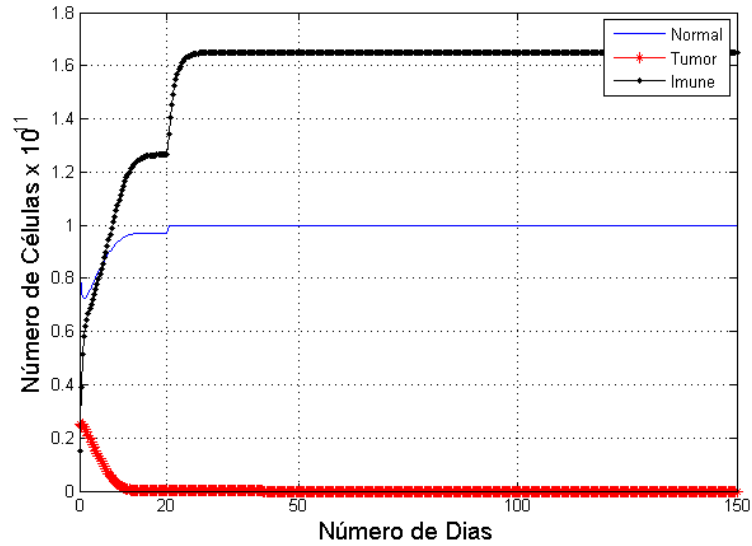


Figura 21: Simulação de tratamento por radioterapia: Câncer de Pele utilizando o fracionamento acelerado. Dose total de 40 Gy em 60 aplicações de 0,66 Gy em 20 dias.

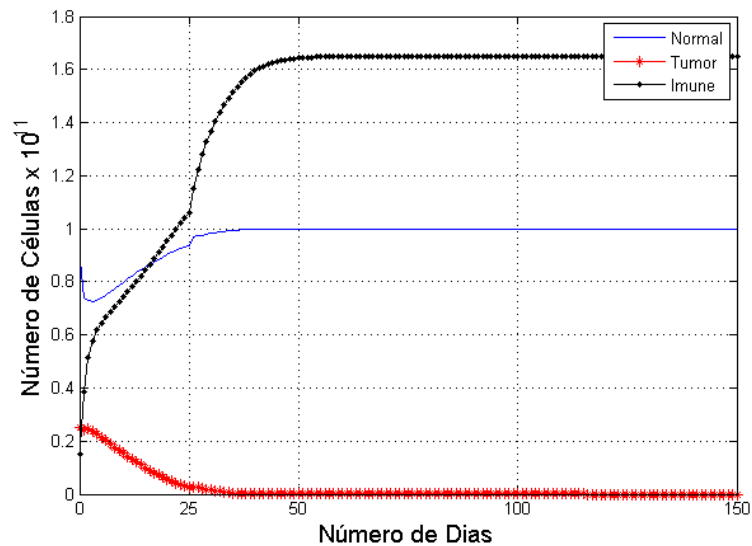


Figura 22: Simulação de tratamento por radioterapia: Câncer de Pele utilizando o tratamento convencional. Dose total de 40 Gy em 25 aplicações de 1,6 Gy em 25 dias.

5.2.6 CÂNCER DE MAMA

Neste estudo de caso, considera-se $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ e as simulações foram feitas utilizando tratamento convencional e o hipofracionamento. A utilização do hipofracionamento para o câncer de mama é objeto de estudo de alguns autores, tais como, Shelley et al. (2000) Yarnold et al. (2005) e Whelan et al. (2002). Nesses estudos, grupos de pacientes foram submetidos a protocolos de tratamento com aplicações de quantidades de doses diferentes e os resultados obtidos com o uso do hipofracionamento foi o mais satisfatório para o tratamento do câncer de mama. Os resultados das simulações encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: Câncer de Mama

| Tipo de Fracionamento | Tempo de Eliminação do tumor | Dose/Fração | Tempo de Tratamento | Dose Total (Gy) | FN | FT |
|-----------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|-----------------|------|------|
| Convencional | 45 dias | 30 frações de 2.0 Gy | 30 dias | 60.00 | 0.05 | 0.21 |
| Hipofracionamento | 40 dias | 20 frações de 3.0 Gy | 20 dias | 60.00 | 0.05 | 0.22 |

De acordo com a Tabela 5 com o tratamento convencional o tumor é eliminado após 45 dias e 40 dias com o fracionamento acelerado. O tempo de eliminação do tumor utilizando esses dois fracionamentos estão bem próximos, assim precisa-se analisar situações secundárias, como a exposição a radiação e o tamanho da dose utilizada. O paciente é curado em ambos os tratamentos. Os gráficos correspondentes ao dois tratamentos estão representados nas Figuras 23 e 24.

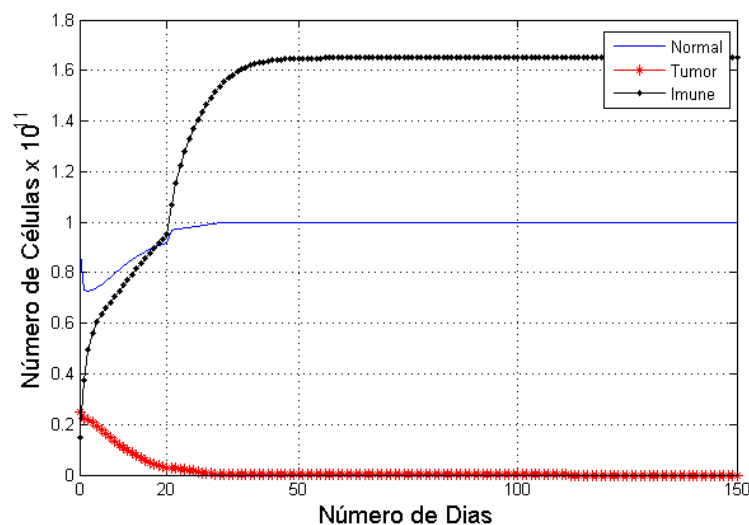


Figura 23: Tratamento de câncer de mama utilizando o hipofracionamento. Dose total de 60 Gy em 20 aplicações de 3,0 Gy em 20 dias.

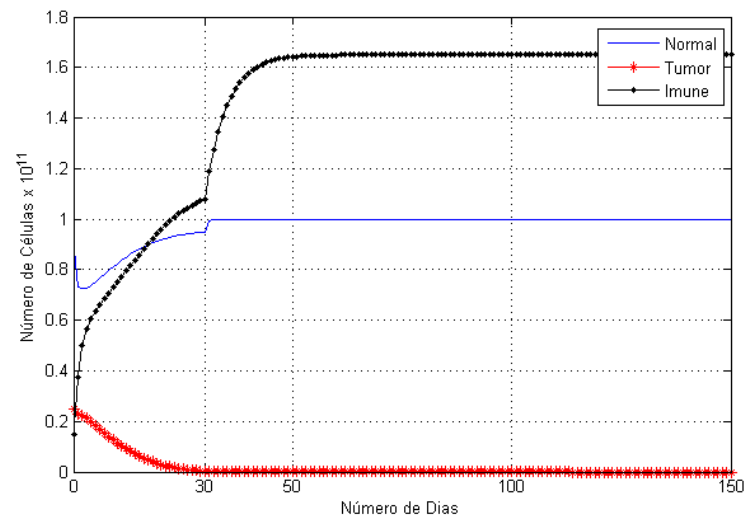


Figura 24: Tratamento de câncer de mama utilizando o tratamento convencional. Dose total de 60 Gy em 30 aplicações de 2,0 Gy em 30 dias.

6 CONCLUSÕES

Neste trabalho foi realizado um estudo sobre sistemas de equações diferenciais ordinárias, lineares e não lineares, bem como, o estudo dos modelos populacionais clássicos como o modelo de Malthus, o modelo de Verhulst e o sistema de Lotka-Volterra. Posteriormente, foi realizado o estudo do modelo de dinâmica de crescimento tumoral proposto por Pillis e Randunskaya (2003). E ainda, foram realizadas simulações numéricas no controle do crescimento de tumores utilizando o modelo linear quadrático para modelar os efeitos do tratamento por radioterapia. As simulações numéricas foram realizadas com o auxílio do software matemático MatLab.

O estudo dos modelos populacionais clássicos de Malthus, Verhulst (Modelo Logístico) e Lotka-Volterra (Presa-Predador), teve como objetivo estudar o comportamento do crescimento de populações. Notou-se que o modelo de Malthus tem um comportamento exponencial, ou seja, conforme o tempo aumenta a população cresce exponencialmente. O modelo de Verhulst, é uma evolução de Malthus, visto que neste modelo existe um limitante no crescimento da população, ou seja, capacidade de suporte do modelo. O modelo Lotka-Volterra modela a interação entre duas espécies, sendo uma a presa e outra o predador. Assim, seguindo algumas hipóteses foi formulado o modelo presa-predador e, em seguida, analisado a estabilidade do sistema. Em seguida, foram realizadas simulações numéricas para analisar o comportamento do sistema na vizinhança dos pontos de equilíbrio.

No modelo proposto por Pillis e Randunskaya (2003) para o crescimento tumoral foram analisadas a estabilidade do sistema sem aplicação de controle e com aplicação de tratamento usando o modelo linear quadrático, usando a teoria de sistemas de equações diferenciais não lineares. Com este estudo, foi possível verificar o comportamento do sistema na ausência de tumor e na presença do tumor através do tratamento. Observou-se que através da aplicação da radioterapia foi possível transferir um sistema com câncer para o ponto de equilíbrio livre de tumor.

As simulações numéricas descrevem os resultados obtidos para alguns estudos de casos

presentes na literatura, com o objetivo de analisar a dinâmica do crescimento do tumor com controle através do modelo linear quadrático.

Vale ressaltar que o presente trabalho traz uma simplificação da realidade, pois, para o tratamento de tumores por meio da radioterapia, existem outros fatores que não foram incluídos na modelagem matemática, tais como os custos de aplicação, os recursos humanos envolvidos, os efeitos colaterais dos pacientes, entre outros. Porém, o trabalho mostra a importância do estudo de modelos populacionais uma vez que diversos sistemas biológicos podem ser modelados a partir desta metodologia. Com isso, é possível analisar diferentes situações e testar diversas formas de tratamento com o objetivo de melhorar o controle das doenças e minimizar os efeitos colaterais aos pacientes.

Portanto as simulações numéricas podem auxiliar na tomada de decisão de qual o melhor tratamento a ser aplicado considerando as variáveis de cada câncer em particular.

Assim, conclui-se que o melhor tratamento para a eliminação do tumor dependerá, além dos estudos matemáticos aqui mostrados, dos recursos disponíveis e das especificidades de cada indivíduo que está realizando o tratamento.

REFERÊNCIAS

- BESSA, G. R. **Teoria de Estabilidade de Equações Diferenciais Ordinárias e Aplicações: modelo presa-predador e competição entre espécies**. Dissertação (Mestrado) — Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho - UNESP - Rio Claro/SP, 2011.
- BOYCE, E.; DIPRIMA, R. C. **Equações Diferenciais Elementares e Problems de Valores de Contorno 8ª edição**. São Paulo: LTC, 2006.
- CLARK, J.; MCGEE, R. F. **Enfermagem Oncologica, um currículo básico. 2ª. Edição**. [S.l.]: Editora Artes Médicas, 1997.
- FABIANA, V. V. P. et al. Considerações sobre as modalidades radioterapêuticas empregadas para o tratamento de neoplasias na região de cabeça e pescoço. **Revista da Faculdade de Odontologia**, v. 13, n. 1, p. 75–79, 2008.
- FABIO, L. B. C.; LUIS, S. Hipofracionamento no câncer de próstata. **Revista Brasileira de Cancerologia**, p. 239–249, 2004.
- FIGUEIREDO, D. G. **Equações Diferenciais Aplicadas**. Rio de Janeiro: IMPA, 2007.
- FOWLER, J. F. et al. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? **Radiation Oncology Biol. Phys**, v. 56, n. 4, p. 1093–1104, 2003.
- IARC. **International Agency for Research On Cancer (World Health Organization)**. Último acesso em maio 2016. [Http://www.iarc.fr/](http://www.iarc.fr/).
- INCA. **Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes Da Silva**. último acesso em maio 2016. [Http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home).
- MALTHUS, T. **An Essay on the Principle of Population**. [S.l.]: J. Johnson - London, 1798.
- MONTEIRO, L. H. A. **Sistemas Dinâmicos**. 2002: Editora Livraria Física, 2002.
- MOONEM, L.; BARTELINK, H. Antitumor treatment - fractionation in radiotherapy. **Cancer Treatment Reviews**, v. 20, p. 365–378, 1994.
- PILLIS, L. G. D.; RANDUNSKAYA, A. The dynamics of optimally controlled tumor model: A case study. **MATHEMATICAL AND COMPUTER MODELLING**, v. 37, p. 1221–1244, 2003.
- SHELLEY, W. et al. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. **International Journal Of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 47, p. 1219–1228, 2000.
- STIEGELMEIER, E. W. **Modelagem matemática do crescimento de tumores com tratamento através da radioterapia**. Dissertação (Mestrado) — Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, RS, 2007.

WHELAN, T. et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 15, p. 1143–1150, 2002.

XIANGKUI, M. et al. The effect of fraction time in intensity modulated radiotherapy: theoretical and experimental evaluation of an optimisation problem. **Radiotherapy and Oncology**, v. 68, p. 181–187, 2003.

YARNOLD, J. et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. **Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Radiotherapy**, v. 75, 2005.