

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ  
LICENCIATURA EM MATEMÁTICA

ALISSON DA SILVA GALLO

**UMA ESTRATÉGIA DE TERAPIA DO CÂNCER ATRAVÉS DA TEORIA DE  
SISTEMAS CHAVEADOS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

CORNÉLIO PROCÓPIO  
2020



ALISSON DA SILVA GALLO

**UMA ESTRATÉGIA DE TERAPIA DO CÂNCER ATRAVÉS DA TEORIA DE  
SISTEMAS CHAVEADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação, do curso de Licenciatura em Matemática da Universidade Tecnológica Federal do Paraná — UTFPR, como requisito parcial para a obtenção do título de Licenciado em Matemática.

Orientadora: Profa. Dra. Michele Cristina Valentino

CORNÉLIO PROCÓPIO

2020





---

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Alisson da Silva Gallo**

### **Uma estratégia de terapia do câncer através da teoria de sistemas chaveados**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado às 10:00 no dia 26/10/2020, do curso de Licenciatura em Matemática da Universidade Tecnológica Federal do Paraná — UTFPR, como requisito parcial para a obtenção do título de Licenciado em Matemática. O candidato foi arguido pela Banca Avaliadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação a Banca Avaliadora considerou o trabalho aprovado.

---

Profa. Dra. Michele Cristina Valentino  
(Orientadora)

---

Prof. Dr. Thiago de Souza Pinto

---

Prof. Dr. Douglas Azevedo Sant'Anna



*Dedico este trabalho em especial a minha mãe Cirlene e meu pai Dirceu,  
e a todos familiares e amigos que me apoiaram nesta trajetória.*





## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida.

Aos meus pais Dirceu e Cirlene, pelo amor, ensinamentos e apoio que sempre me deram. Agradeço também a todos meus familiares que me incentivaram para realização deste trabalho.

À minha orientadora Prof. Dra. Michele Cristina Valentino, pelos ensinamentos transmitidos sempre com vontade e disposição. Obrigado pela paciência, esforço e compreensão ao longo desta orientação.

Aos membros da banca, Prof. Dr. Douglas Azevedo Sant'Anna e Prof. Dr. Thiago de Souza Pinto por seus valorosos comentários e pelas contribuições neste trabalho.

Aos meus amigos que acompanharam essa trajetória.

Enfim, a todos os que por algum motivo contribuíram para a realização desta pesquisa.



## RESUMO

Gallo, Alisson da Silva. **Uma estratégia de terapia do câncer através da teoria de sistemas chaveados**. 2020. 51 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Licenciatura em Matemática. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Cornélio Procópio, 2020

Atualmente, muitas pesquisas mostram que o número de pacientes com o câncer cresce diariamente. Essa doença possui uma dinâmica que evolui e se adapta as condições ambientais e métodos de tratamentos. Desta forma, tratamentos agressivos desta doença são destinados a matar todas as células cancerígenas, mas também podem fazer com que as células resistentes ao tratamento se multipliquem de maneira irrestrita, causando a regressão da doença. Ainda, para uma classe de pessoas, como por exemplo os idosos, não é recomendado tratamentos agressivos, uma vez que estes podem diminuir a qualidade de suas vidas e também pelo fato de serem mais vulneráveis a regressão da doença. Por estes motivos, neste trabalho, modelamos a dinâmica de crescimento tumoral com trocas de tratamentos agressivos e menos agressivos como um sistema chaveado e então exploramos os resultados de estabilidade e estabilização dessa classe de sistemas para obter uma lei de chaveamento dependendo do estado, a qual diz quando o tratamento deve ser trocado, capaz de controlar o câncer. A efetividade da estratégia foi comprovada com simulações numéricas realizadas no *software* MATLAB.

**Palavras-chave:** Sistemas Chaveados. Tumor. Estratégia de Controle.



## ABSTRACT

Gallo, Alisson da Silva. **A cancer therapy strategy under switched systems theory**. 2020. 51 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Licenciatura em Matemática. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Cornélio Procópio, 2020

Currently, many surveys show that the number of patients with cancer is growing daily. This disease has a dynamic that evolves and adapts to environmental conditions and treatment methods. Thus, aggressive treatments can be used in order to kill all cancer cells, but it can also cause the resistance of the cells which causes the regression of the disease. Moreover, elderly patients can have their quality of life decreased and also they are more vulnerable to the regression of the disease. For these reasons, we describe the dynamics of tumor growth with exchanges of aggressive and less aggressive treatments as a switching system and then we explore the stability and stabilization results of this class of systems to obtain a switching law depending on the state capable of controlling cancer, which defines when the treatment must be changed. The strategy's effectiveness was proven with numerical simulations performed in the software MATLAB.

**Keywords:** Switched Systems. Tumors. Control Strategy.



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Ponto de equilíbrio $\bar{x} = (0, 0)$ estável. . . . .	24
FIGURA 2 – Ponto de equilíbrio $\bar{x} = (0, 0)$ assintoticamente estável. . . . .	24
FIGURA 3 – Ponto de equilíbrio $\bar{x} = (0, 0)$ instável. . . . .	25
FIGURA 4 – Solução de (2.2) com condição inicial $x_0 = (35, 1)$ (linha contínua) e solução com condição inicial $x_0 = (20, 5)$ (linha pontilhada). . . . .	27
FIGURA 5 – Chaveamento dependente dos estados. . . . .	28
FIGURA 6 – Lei de chaveamento dependente do tempo. . . . .	29
FIGURA 7 – Comportamento da função $V_p$ da Restrição (1) com $V_1$ (linha contínua) e $V_2$ (linha tracejada). . . . .	31
FIGURA 8 – Solução do Exemplo 2.2 com a lei de chaveamento 2.6 (linha contínua), solução do Exemplo 2.2 com a lei de chaveamento 2.7 (linha pontilhada), ambas com condição inicial $x_0 = (-2, 3)$ . . . . .	32
FIGURA 9 – Solução chaveada do Exemplo 2.3 com condição inicial $x_0 = (-2, -2.2)$ . . . . .	35
FIGURA 10 – Lei de Chaveamento utilizada para obter a solução do Exemplo 2.3, com condição inicial $x_0 = (-2, -2.2)$ . . . . .	35
FIGURA 11 – Função de Lyapunov $V(x_1, x_2) = x_1^2 + x_2^2$ utilizada no Exemplo 2.3. . . . .	36
FIGURA 12 – Estimativa das áreas de atração $S_1, S_2$ e $S_3$ (verde, vermelho e azul, respectivamente) apresentadas em (DOBAN; LAZAR, 2015) e conjuntos de nível $\Omega_\ell$ e $\Omega_L$ (preto) obtidas com o Teorema 2.8. . . . .	45





## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Estabilidade dos pontos de equilíbrio do modelo (3.1). . . . .	42
TABELA 2 – Parâmetros considerados para a obtenção da estratégia de controle. . . .	43



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>19</b>
<b>2</b>	<b>CONCEITOS FUNDAMENTAIS</b>	<b>23</b>
2.1	PRELIMINARES	23
2.2	SISTEMAS CHAVEADOS	26
2.2.1	Estabilidade e Estabilização de Sistemas Chaveados	28
<b>3</b>	<b>UMA ESTRATÉGIA DE CONTROLE DO CÂNCER</b>	<b>37</b>
3.1	MODELO E ANÁLISE DOS SEUS PONTOS DE EQUILÍBRIO	37
3.2	CONTROLE DO CÂNCER	42
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>47</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>49</b>



## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é considerado um problema de saúde pública não apenas no Brasil, mas em todo o mundo. Segundo Teixeira e Fonseca (2007), desde o século IV a. C., já havia uma definição para o câncer como um tumor, que muitas vezes reaparecia, após ser retirado, ou que se alastrava em todo o corpo levando à morte, porém 30 séculos antes de Cristo, os egípcios, os persas e os indianos já se referiam a tumores malignos, o que nos mostra que a doença já existia há muito tempo e no Brasil a doença começou a ser tratada como um problema de saúde pública por volta dos anos de 1920, onde houve forte intensificação em interesse médico pela doença. Resultados recentes do Relatório Mundial sobre o Câncer mostram que o número de pacientes com câncer aumentará em mais de 50% nas próximas duas décadas (DOBAN; LAZAR, 2015). Em 2020, de acordo com o *National Cancer Institute*, estima-se que 1.806.590 novos casos de câncer serão diagnosticados nos Estados Unidos e 606.520 pessoas morrerão da doença (NCI, 2020). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer no ano de 2018 mais de 224 mil mortes foram causadas pelo câncer no Brasil e estima-se a ocorrência de aproximadamente 626 mil novos casos da doença no país em 2020 (INCA, 2020). A constante incidência de casos de neoplasia (também conhecido como tumor) tem ocasionado uma transformação no perfil epidemiológico da população, seja pelo envelhecimento, pela exposição aos fatores cancerígenos, como também pela elevação do número de óbitos por câncer. Ele surge a partir de uma mutação genética, ou seja, de uma alteração no DNA da célula, que passa a receber instruções erradas para as suas atividades, logo pode surgir em qualquer parte do corpo, porém alguns órgãos são mais afetados do que outros; e cada órgão, por sua vez, pode ser acometido por tipos diferenciados de tumores, mais ou menos agressivos.

De acordo com Batista, Mattos e Silva (2015) o câncer pode ser definido como um grupo de mais de 100 doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células que possuem a capacidade de se espalhar em meio aos tecidos e órgãos próximos a estrutura afetada inicialmente no ser humano. O tratamento do câncer pode ser realizado por basicamente quatro tipos de abordagens, sendo eles a cirurgia e radioterapia, como tratamentos locais; e tratamentos sistêmicos sendo a quimioterapia e a terapia com agentes biológicos (como anticorpos, hormônios ou fatores de crescimento) (ANJOS; ZAGO, 2006). Para alguns tipos da doença que afetam as células do sangue, como as leucemias e os linfomas, tem-se o tratamento por meio do transplante de medula óssea. Dentre esses tratamentos, a quimioterapia é uma modalidade terapêutica importante para o câncer, executado pelo emprego de substâncias químicas isoladas ou em combinação. De acordo com Anjos e Zago (2006), essas substâncias químicas utilizadas na quimioterapia interferem no crescimento e divisão celular, destruindo as células tumorais, mas também agredindo as células normais que possuem características semelhantes, acarretando com isso, na maioria das vezes, efeitos colaterais físicos, como náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, constipação, fadiga e mucosite. A radioterapia é um tratamento no qual se utilizam radiações ionizantes (raio-x, por exemplo), que são energias utilizadas para destruir ou controlar

as células tumorais. Em alguns casos estes dois tratamentos são utilizados em conjuntos.

De acordo com Doban e Lazar (2015) o câncer é uma doença com dinâmica, que evolui e se adapta às condições ambientais e aos métodos de tratamento, ou seja, as células tumorais podem se tornar resistentes a terapia, onde basta um número pequeno dessas células resistentes, para promover a volta completa do tumor, isto é, essas células resistentes podem trazer o tumor novamente a fase anterior no paciente, muitas vezes até mais avançado, piorando ainda mais o quadro do paciente. Assim, segundo os autores uma melhor estratégia para o tratamento do câncer, seria ao invés de eliminar, poder controlar o tumor. Para o oncologista e hematologista Daniel Tabak, os avanços nos tratamentos do câncer, são vitais para a transformação do câncer em uma doença crônica, na qual o indivíduo possa viver normalmente enquanto a doença se encontra controlada em seu organismo (GLOBO, 2019). Alguns trabalhos sobre a dinâmica do câncer e modelos de crescimentos tumorais são (PILLIS; RADUNSKAYA, 2003; MURRAY, 1990; GATENBY; VINCENT, 2003; SARKAR; BANERJEE, 2005; GATENBY, 1995; GIL, 2018). Esta dinâmica pode ser escrita como um sistema chaveado, composto por subsistemas que descrevem o crescimento do tumor com tratamentos distintos, ou sem tratamento, e a dinâmica global será o resultado do revezamento desses tratamentos.

Uma das motivações para o estudo dos sistemas chaveados é a sua utilização na descrição de uma significativa quantidade de sistemas físicos, e além disso, essa teoria é capaz de analisar a solução de modelos que possuem parâmetros que mudam com o tempo (SUN; GE, 2005; JOHNSON, 1985; BROCKETT; WOOD, 1974). A existência de uma numerosa classe de sistemas não lineares nos quais não conseguimos alcançar a estabilização empregando leis de controle com realimentação contínua, porém, que podem ser estabilizadas por estratégias de controle nas quais ocorre o chaveamento entre diferentes controladores, é outra justificativa para o estudo de sistemas chaveados (BROCKETT et al., 1983).

Um sistema chaveado é descrito por vários subsistemas e uma lei de chaveamento que seleciona a cada instante de tempo qual subsistema deve ser ativado para assim compor a trajetória do sistema global. Esse tipo de sistema é capaz de modelar vários fenômenos da realidade e por este fato, na última década, muitos trabalhos sobre estabilidade e estabilização para esta classe de sistemas foram publicados, como em Valentino et al. (2012), Bacciotti e Mazzi (2005), Liberzon (2003), Mancilla-Aguilar e García (2006), Pinto, Alberto e Valentino (2018).

Segundo Liberzon (2003) quando a origem é um ponto de equilíbrio comum para um número finito de subsistemas, uma função de Lyapunov comum, radialmente ilimitada, por exemplo, é uma condição suficiente para a estabilidade assintótica de um sistema não-linear através de uma lei de chaveamento arbitrária. Porém, pode ser difícil ou nem existir essa função comum de Lyapunov para o sistema chaveado. Com a finalidade de superar este problema foram também obtidos resultados menos conservadores com a apresentação de múltiplas Funções de Lyapunov. Nesta mesma referência ainda são apresentados resultados de estabilidade através de chaveamentos restritos. Neste caso, é até possível obter estabilidade mesmo quando existem subsistemas instáveis.

O objetivo principal neste trabalho foi o de orquestrar a troca entre tratamentos agressivos e menos agressivos do câncer com a finalidade de controlá-lo e não eliminá-lo completamente. Uma vez que essa troca de tratamentos pôde ser modelada por um sistema chaveado, então exploramos os resultados de estabilidade e estabilização desta classe de sistemas para apresentar uma lei de chaveamento, a qual mostra em que momento deve ocorrer a troca de tratamento para levar o paciente a um estado desejado. O trabalho está estruturado da seguinte forma: no Capítulo 2 apresentamos uma revisão teórica de sistemas chaveados e alguns resultados de estabilidade e estabilização dessa classe de sistemas. No Capítulo 3, apresentamos o modelo de crescimento tumoral, sua análise, e a estratégia de controle que foi obtida através da teoria de sistemas chaveados. No Capítulo 4 são apresentadas as conclusões e trabalhos futuros.





## 2 CONCEITOS FUNDAMENTAIS

O objetivo deste capítulo é apresentar os conceitos que serão fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Quando representamos um sistema físico ou biológico por equações não lineares, é bastante difícil encontrar sua solução explícita, porém, existem teorias que são capazes de nos fornecer as informações sobre a solução do sistema, sem precisar conhecer a sua forma explícita. Para entender um pouco dessa teoria, inicialmente apresentamos os principais conceitos, sendo eles função escalar, função de classe  $C^1$ , pontos de equilíbrio e definição de estabilidade no sentido de Lyapunov.

### 2.1 PRELIMINARES

Considere o sistema de equações diferenciais

$$\dot{x}(t) = f(x(t)), \quad (2.1)$$

em que  $x \in \mathbb{R}^n$  e  $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$  com  $D \subseteq \mathbb{R}^n$ , sendo uma função de classe  $C^1$ , e as seguintes definições, as quais também podem ser encontradas em Khalil e Grizzle (2002), Lima (2018), Doering e Lopes (2008), Tôrres (2019) e Rodrigues (2018).

**Definição 2.1.** Os pontos de equilíbrio de (2.1), são todos os  $\bar{x} = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$ , tais que  $f(\bar{x}) = \mathbf{0}$ .

**Definição 2.2.** Uma função escalar  $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  é dita ser definida positiva se:  $V(\mathbf{0}) = 0$  e  $V(x) > 0, \forall x \in \mathbb{R}^n$  tal que  $x \neq \mathbf{0}$ , em que  $\mathbf{0}$  é a origem do  $\mathbb{R}^n$ .

**Definição 2.3.** Dizemos que uma função  $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$  é de classe  $C^1$ , quando todas as derivadas parciais da função  $f$  existirem e forem contínuas em  $\mathbb{R}^n$ .

**Definição 2.4.** Uma função  $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  é dita ser radialmente ilimitada se :

$$\|x\| \rightarrow \infty \Rightarrow V(x) \rightarrow \infty.$$

**Definição 2.5.** Um ponto de equilíbrio  $\bar{x}$  de (2.1) é estável se, para todo  $\varepsilon > 0$ , podemos encontrar sempre um  $\delta > 0$  ( $\delta$  dependendo de  $\varepsilon$  e  $\bar{x}$ ) tal que:

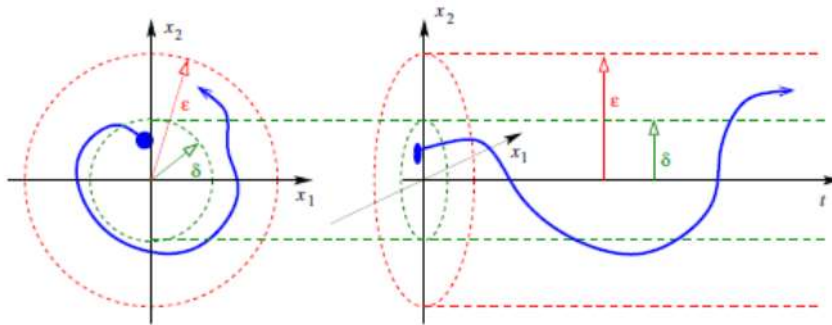
$$\forall x_0 \in D \subseteq \mathbb{R}^n \text{ tal que } \|x_0 - \bar{x}\| \leq \delta \Rightarrow \|x(t) - \bar{x}\| < \varepsilon, \forall t \geq t_0 \text{ em que } x_0 = x(t_0).$$

A Figura 1 mostra uma interpretação geométrica no  $\mathbb{R}^2$  do ponto de equilíbrio  $\bar{x} = (0, 0)$  estável do sistema dinâmico (2.1).

**Definição 2.6.** Um ponto de equilíbrio  $\bar{x}$  de (2.1) é localmente assintoticamente estável se ele for estável e se:

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

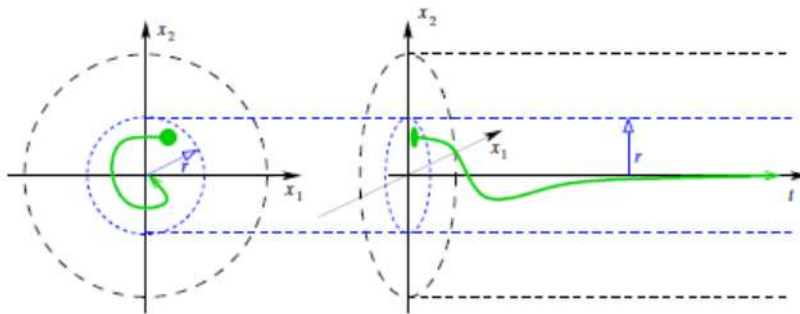
Figura 1 – Ponto de equilíbrio  $\bar{x} = (0, 0)$  estável.



Fonte: Retirado de (TÓRRES, 2019).

A Figura 2 mostra uma interpretação geométrica no  $\mathbb{R}^2$  do ponto de equilíbrio  $\bar{x} = (0, 0)$  assintoticamente estável do sistema dinâmico (2.1).

Figura 2 – Ponto de equilíbrio  $\bar{x} = (0, 0)$  assintoticamente estável.



Fonte: Retirado de (TÓRRES, 2019).

**Definição 2.7.** Um ponto de equilíbrio  $\bar{x}$  de (2.1) é globalmente assintoticamente estável se ele atende a Definição 2.6 para todo  $x \in \mathbb{R}^n$ , ou seja, se  $D = \mathbb{R}^n$ . Em outras palavras, além da estabilidade, toda solução tende para o ponto de equilíbrio  $\bar{x}$ , quando  $t \rightarrow +\infty$ .

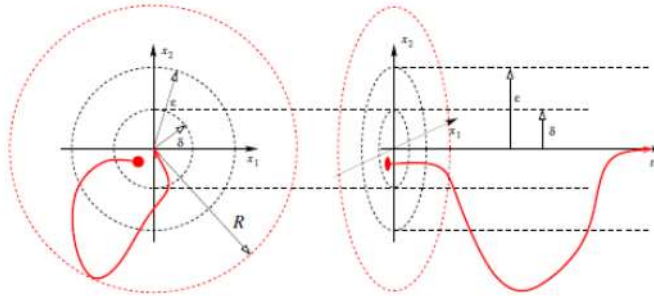
**Definição 2.8.** Um ponto de equilíbrio  $\bar{x}$  de (2.1) é instável se ele não é estável.

A Figura 3 mostra uma interpretação geométrica no  $\mathbb{R}^2$  do ponto de equilíbrio  $\bar{x} = (0, 0)$  instável do sistema dinâmico (2.1).

**Teorema 2.1.** (Critério de Sylvester) Uma matriz simétrica  $M_{n \times n}$  é definida positiva, ou seja, tem todos autovalores positivos se, e somente se, todas as seguintes matrizes tem determinante positivo:

- canto superior esquerdo  $1 \times 1$  de  $M$ ,
- canto superior esquerdo  $2 \times 2$  de  $M$ ,

Figura 3 – Ponto de equilíbrio  $\bar{x} = (0, 0)$  instável.



Fonte: Retirado de (TÓRRES, 2019).

- canto superior esquerdo  $3 \times 3$  de  $M$ ,
- a própria  $M$ .

*Demonstração.* Veja em (GILBERT, 1991). ■

**Definição 2.9.** A matriz jacobiana associada ao sistema (2.1) é definida da seguinte forma:

$$J(x) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}.$$

**Teorema 2.2.** (Primeiro método de Lyapunov). Seja  $\bar{x} = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$  um ponto de equilíbrio de (2.1). Se  $J(\bar{x})$  possui todos os autovalores com parte real negativa, dizemos que  $\bar{x}$  é um ponto de equilíbrio localmente assintoticamente estável do sistema (2.1). Caso  $J(\bar{x})$  tenha algum autovalor com parte real positiva, então  $\bar{x}$  é instável.

*Demonstração.* Veja em (DOERING; LOPES, 2008). ■

**Teorema 2.3.** Considere o sistema (2.1) tal que  $f(\mathbf{0}) = \mathbf{0}$ . Seja  $V : D \rightarrow \mathbb{R}$  uma função de classe  $C^1$  satisfazendo:

- (i)  $V$  é positiva definida em  $D$ ,
- (ii)  $\dot{V}(x) = \nabla V(x) \cdot f(x) \leq 0, \forall x \in D$ .

Então, a origem de (2.1) é um ponto de equilíbrio localmente estável. Se a desigualdade é estrita em (ii)  $\forall x \in D - \{\mathbf{0}\}$ , então a origem será um ponto de equilíbrio localmente assintoticamente estável.

*Demonstração.* Veja em (RODRIGUES, 2018). ■

**Teorema 2.4.** *Considere o sistema (2.1) tal que  $f(\mathbf{0}) = \mathbf{0}$ . Seja  $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  uma função de classe  $C^1$ , satisfazendo:*

(i)  $V$  é positiva definida em  $\mathbb{R}^n$ ,

(ii)  $\dot{V}(x) = \nabla V(x) \cdot f(x) \leq 0, \forall x \in \mathbb{R}^n$ ,

(iii)  $V$  é radialmente ilimitada, ou seja, se  $\|x\| \rightarrow \infty$ , então  $V(x) \rightarrow \infty$ .

Então, a origem de (2.1) é um ponto de equilíbrio globalmente estável. Se em (ii) a desigualdade é estrita  $\forall x \in \mathbb{R}^n - \{\mathbf{0}\}$ , então a origem de (2.1) será um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável.

*Demonstração.* Veja em (RODRIGUES, 2018). ■

No próximo exemplo, estudamos a solução do sistema (2.2) por meio do Teorema 2.4.

**Exemplo 2.1.** *Considere o seguinte sistema*

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -x_1 - 2x_2 \\ \dot{x}_2 = -x_2 + x_1. \end{cases} \quad (2.2)$$

e seja  $V : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$  definida por  $V = x_1^2 + x_2^2$ . Podemos notar que  $V(\mathbf{0}) = 0$ , e  $V(x) > 0$  para todo  $x \in \mathbb{R}^2 - \{\mathbf{0}\}$ . Temos ainda que  $V$  é uma função de classe  $C^1$  e radialmente ilimitada.

Os pontos de equilíbrio de (2.2) são encontrados da forma:

$$\begin{cases} -x_1 - 2x_2 = 0 \\ -x_2 + x_1 = 0 \end{cases}$$

Isolando  $x_1$  na segunda equação temos  $x_1 = x_2$  e substituindo na primeira obtemos que  $x_2 = 0$ , o que implica que a origem  $(x_1, x_2) = (0, 0)$  é o único ponto de equilíbrio do sistema.

A derivada de  $V$  ao longo da solução de (2.2) é dada por:

$$\dot{V}(x) = \nabla V(x) \cdot f(x) = (2x_1, 2x_2)(-x_1 - 2x_2, -x_2 + x_1) = -2x_1^2 - 4x_2^2 < 0,$$

para todo  $x \in \mathbb{R}^2 - \{(0, 0)\}$ . Portanto, pelo Teorema 2.4 podemos afirmar que  $(0, 0)$  é um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável do sistema (2.2).

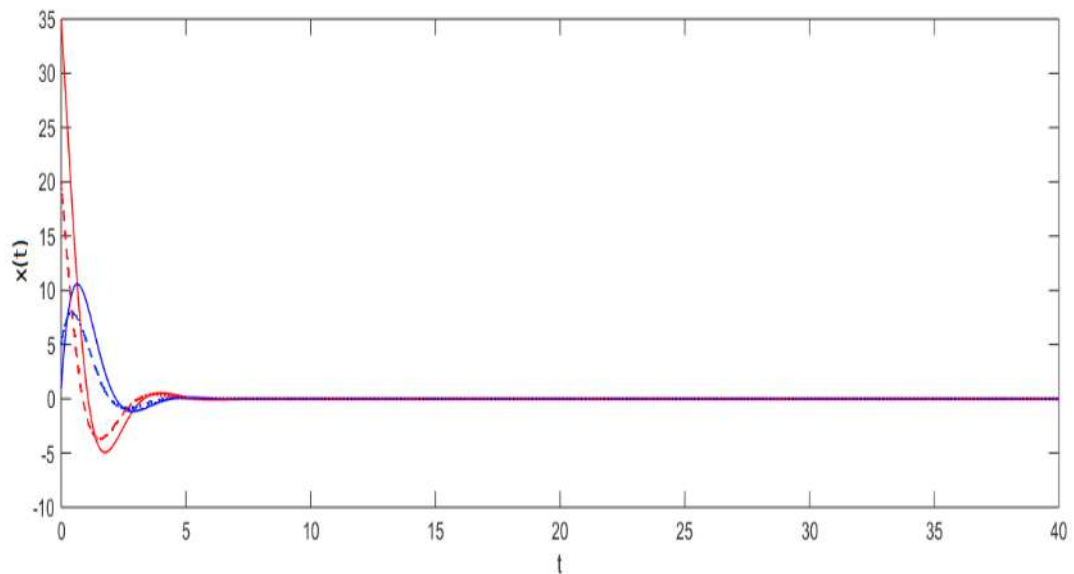
A Figura 4 apresenta duas soluções com condições iniciais diferentes para o Exemplo 2.1, onde podemos perceber que a solução é atraída para a origem.

Na próxima seção apresentamos a classe de sistema que irá modelar nossa aplicação.

## 2.2 SISTEMAS CHAVEADOS

Segundo Liberzon e Morse (1999) um sistema chaveado pode ser definido como um sistema dinâmico que é composto por uma família de subsistemas com dinâmica de tempo

Figura 4 – Solução de (2.2) com condição inicial  $x_0 = (35, 1)$  (linha contínua) e solução com condição inicial  $x_0 = (20, 5)$  (linha pontilhada).



Fonte: Autoria própria.

contínuo, em que cada subsistema corresponde a um modo de operação do sistema chaveado, e além disso, de uma lei que organiza o chaveamento entre esses subsistemas.

Um exemplo elementar de sistema chaveado é o sistema de refrigeração via ar condicionado (ANTSAKLIS; LIN, 2010), em que o ar condicionado fornece uma dinâmica contínua da temperatura e a dinâmica discreta é dada pelo acionamento ou não do ar condicionado. Esta interação pode ser modelada da seguinte maneira:  $S_0$  é o sistema que indica que o aparelho de ar condicionado está desligado,  $S_1$  indica aparelho ligado,  $\Theta_1$  temperatura máxima desejada e  $\Theta_0$  é a temperatura mínima desejada. A mudança de um sistema a outro pode ser feita com base na temperatura  $\Theta$  do ambiente, ou seja, se  $\Theta > \Theta_1$  deixamos  $S_0$  e acionamos  $S_1$  (aparelho ligado) e assim que  $\Theta < \Theta_0$  acionamos  $S_0$  (aparelho desligado).

Um sistema chaveado pode ser representado matematicamente pela seguinte equação diferencial (LIBERZON, 2003):

$$\dot{x}(t) = f_{\sigma(\cdot)}(x(t)), \quad (2.3)$$

em que consideramos  $\{f_p : p \in M\}$  sendo uma família de funções de classe  $C^1$  do  $\mathbb{R}^n$  para  $\mathbb{R}^n$ ,  $M = \{1, 2, \dots, m\}$  um conjunto finito de índices onde  $m$  é o número de subsistemas do sistema chaveado,  $x(t) \in \mathbb{R}^n$  um vetor de estado e  $\sigma$  uma função constante por partes denominada lei de chaveamento, a qual pode depender do tempo  $\sigma(t) : [0, \infty) \rightarrow M$  ou do estado  $\sigma(x) : X \rightarrow M$  com  $X \subseteq \mathbb{R}^n$ . Denotaremos por  $\varphi_\sigma(t, x_0)$  a solução de (2.3) com condição inicial  $x_0$  obtida com a lei de chaveamento  $\sigma$ . O conjunto de todas as soluções de (2.3) será denotado por  $S$ . Por simplicidade, no decorrer deste texto vamos considerar que  $\varphi_\sigma(t, x_0) = \varphi(t, x_0)$ .

Quando todos os subsistemas de um sistema chaveado são lineares, o mesmo é

denominado sistema chaveado linear

$$\dot{x}(t) = A_{\sigma(\cdot)}x(t), \quad (2.4)$$

em que  $A_p = A_p^{-1} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ , são matrizes constantes inversíveis, quadradas de ordem  $n$ ,  $\forall p \in M$ . Ainda, quando se tem um sistema chaveado composto por subsistemas afins, ele é chamado de sistema chaveado afim

$$\dot{x}(t) = A_{\sigma(\cdot)}x(t) + b_{\sigma}, \quad (2.5)$$

em que  $A_p \in \mathbb{R}^{n \times n}$  e  $b_p \in \mathbb{R}^{n \times 1}$ , para todo  $p \in M$ .

A lei de chaveamento pode depender dos estados ou do tempo, como definidas abaixo:

- Chaveamento dependente dos estados: de acordo com Scharlau et al. (2013), são sistemas onde a lei de chaveamento vai mudar de acordo com os estados e sua notação é  $\sigma(x)$ . Para isto, o espaço de estados é particionado em regiões, em que cada região irá corresponder para a ativação de um subsistema que compõe o sistema chaveado. Uma ideia geométrica deste chaveamento pode ser vista na Figura 5.

Figura 5 – Chaveamento dependente dos estados.



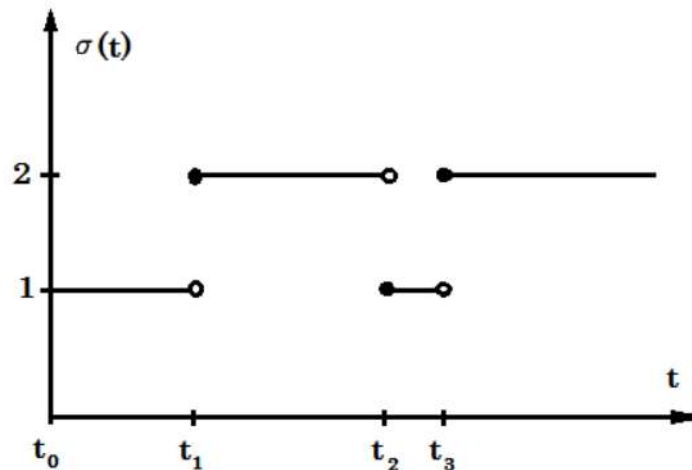
Fonte: Retirado de (LIBERZON, 2003).

- Chaveamento dependente do tempo: são sistemas onde a mudança na lei de chaveamento ocorre em cada instante de tempo, sendo que neste tipo de chaveamento, utilizamos a notação  $\sigma(t)$  com o objetivo de enfatizar a dependência temporal deste sinal de chaveamento. Uma ideia geométrica deste tipo de chaveamento pode ser vista na Figura 6.

### 2.2.1 Estabilidade e Estabilização de Sistemas Chaveados

O nosso objetivo nesta seção é apresentar algumas ferramentas para a análise de estabilidade e estabilização de sistemas chaveados. Existem duas situações que merecem

Figura 6 – Lei de chaveamento dependente do tempo.



Fonte: Retirado de (LIBERZON, 2003).

destaque em relação a estabilidade dessa classe de sistemas, uma delas é de que mesmo quando todos os subsistemas que compõem o sistema chaveado são estáveis o sistema chaveado pode apresentar soluções instáveis para certos sinais de chaveamento. Já a outra é de que podemos realizar chaveamento entre subsistemas instáveis e mesmo assim obter solução chaveada estável (MAZANTI; SIGALOTTI, 2011).

Segundo Scharlau et al. (2013) a análise da estabilidade do sistema chaveado sob chaveamento arbitrário, apresenta o problema em determinar em que condições o sistema apresenta estabilidade, pois *a priori* não existem informações sobre o sinal de chaveamento e nem se possui alguma restrição. Logo, para este caso, é necessário que todos os subsistemas do sistema chaveado sejam estáveis, o que ainda não garante a estabilidade do sistema pois, mesmo quando todos os subsistemas são estáveis, pode-se obter uma trajetória divergente para qualquer condição inicial. No caso da análise de estabilidade de sistemas chaveados sob chaveamento controlado, considera-se que o sinal de chaveamento possui restrições, onde através desta, é possível determinar quais restrições devemos incluir no sinal de chaveamento para garantir a estabilidade do sistema chaveado.

Nesta seção, estudamos a estabilidade da origem do sistema e iremos apresentar resultados de estabilidade quando o sistema se encontra sob chaveamento arbitrário e chaveamento controlado.

**Definição 2.10.** Diz-se que a origem é um ponto de equilíbrio estável de (2.3) no sentido de Lyapunov através de um chaveamento arbitrário se, para todo  $\varepsilon > 0$  existir um  $\delta > 0$  tal que, para cada  $\varphi \in S$  se:

$$\forall x_0 \in D \text{ tal que } \|x_0\| \leq \delta \text{ então } \|\varphi(t, x_0)\| \leq \varepsilon$$

para todo  $t \geq 0$ .

**Definição 2.11.** A origem é um ponto de equilíbrio assintoticamente estável de (2.3) através de um chaveamento arbitrário se, é estável e ainda satisfaz

$$\lim_{x \rightarrow +\infty} \varphi(t, x_0) = \mathbf{0}.$$

para todo  $\varphi \in S$ .

**Definição 2.12.** A origem é um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável de (2.3) através de um chaveamento arbitrário se satisfaz a definição anterior para todo  $x_0 \in \mathbb{R}^n$ .

O próximo resultado fornece condições suficientes para a análise de estabilidade do sistema chaveado (2.3) através de chaveamentos arbitrários e sua demonstração pode ser vista em (LIBERZON, 2003).

**Teorema 2.5.** Considere o sistema chaveado (2.3) tal que  $f_p(\mathbf{0}) = \mathbf{0}, \forall p \in M$  e  $D = \mathbb{R}^n$ . Então se existem funções de classe  $C^1$  positivas definidas,  $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  e  $W : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ , em que  $V$  é ainda radialmente ilimitada, satisfazendo:

$$\nabla V(x) \cdot f_p(x) \leq -W(x), \forall x \in \mathbb{R}^n, e p \in M.$$

Então, a origem de (2.3) é um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. Ou seja, independente da lei de chaveamento e da escolha da condição inicial, a solução de (2.3) será atraída para a origem do sistema.

A função  $V$  do Teorema 2.5 é denominada uma função comum de Lyapunov para os subsistemas do sistema chaveado (2.3). Encontrar uma função  $V$  do Teorema 2.5 pode as vezes não ser viável. Por isso, o próximo resultado apresenta uma abordagem através de Múltiplas Funções de Lyapunov, e sua demonstração pode ser vista em (LIBERZON, 2003).

O Teorema 2.6 que será apresentado fornece condições suficientes de estabilidade através de chaveamentos restritos. Por isso, antes do teorema apresentamos a classe de chaveamento que será utilizada no resultado.

**Definição 2.13.** Vamos dizer que o conjunto  $\{V_p, p \in M\}$ , tal que  $V_p : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ , satisfaz a Restrição (1) se  $\forall t_i, t_j \in \mathbb{R}$  tais que  $i < j$  e  $\sigma(t_i) = \sigma(t_j) = p$  e  $\sigma(t_k) \neq p$  para  $t_i < t_k < t_j$  temos:

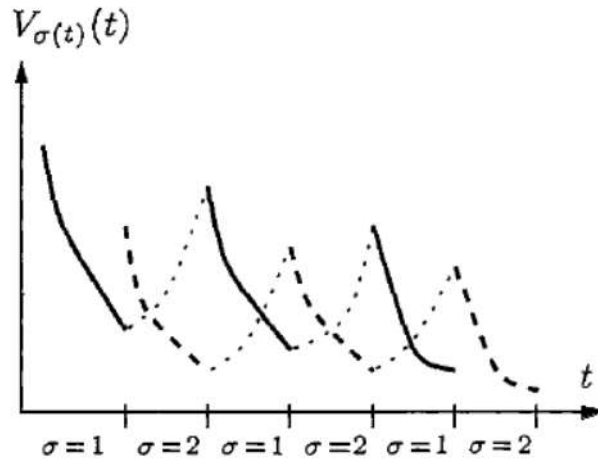
$$V_p(x(t_j)) - V_p(x(t_i)) \leq -W_p(x(t_i)),$$

em que  $W_p$  é uma função contínua, definida positiva.

A Figura 7 apresenta uma interpretação geométrica dessa Restrição (1) para  $P = \{1, 2\}$ , que em geral, a função  $V_p$  será descontínua. Note que cada  $V_p$  decresce quando o p-ésimo subsistema está ativo, enquanto ele pode crescer quando o p-ésimo subsistema está inativo.



Figura 7 – Comportamento da função  $V_p$  da Restrição (1) com  $V_1$  (linha contínua) e  $V_2$  (linha tracejada).



Fonte: Retirado de (LIBERZON, 2003).

**Teorema 2.6.** *Considere o sistema chaveado (2.3) tal que  $f_p(\mathbf{0}) = \mathbf{0}, \forall p \in M$  e  $D = \mathbb{R}^n$ . Se existem funções de classe  $C^1$ , definidas positivas, radialmente ilimitadas  $V_p : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  e funções contínuas positivas  $W_p : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ , satisfazendo:*

- (i) A Restrição (1),
- (ii)  $\nabla V_p(x) \cdot f(x) \leq -W_p(x), \forall x \in \mathbb{R}^n$  e  $p \in M$ .

Então, a origem do sistema (2.3) é assintoticamente estável, ou seja, qualquer solução do sistema será atraída para a origem através do chaveamento.

No próximo exemplo foi possível explorar o Teorema 2.5 para analisar o sistema chaveado.

**Exemplo 2.2.** *Considere o sistema chaveado (2.3) com  $P = \{1, 2\}$ , em que:*

$$f_1(x_1, x_2) = \begin{bmatrix} -x_1 & -x_2 \\ x_1 & -x_2 \end{bmatrix} \text{ e } f_2(x_1, x_2) = \begin{bmatrix} -2x_1 & x_2 \\ -x_1 & -x_2 \end{bmatrix}.$$

Escolhendo  $V(x_1, x_2) = x_1^2 + x_2^2$  e  $W(x_1, x_2) = 2x_1^2 + 2x_2^2$ . Sabemos que  $V$  e  $W$  são de classe  $C^1$ , definidas positivas e radialmente ilimitadas, temos:

$$\nabla V(x_1, x_2) \cdot f_1(x_1, x_2) = (2x_1, 2x_2)(-x_1 - x_2, x_1 - x_2) = -2x_1^2 - 2x_2^2 = -W(x_1, x_2)$$

$$\nabla V(x_1, x_2) \cdot f_2(x_1, x_2) = (2x_1, 2x_2)(2x_1 + x_2, -x_1 - x_2) = -4x_1^2 - 2x_2^2 \leq -W(x_1, x_2)$$

Portanto, pelo Teorema 2.5 podemos concluir que a origem do sistema é globalmente assintoticamente estável, através da lei de chaveamento satisfazendo a Restrição (1).

A Figura 8 apresenta a simulação numérica do Exemplo 2.2, sendo a linha contínua a solução  $\varphi_\sigma(t, x_0)$  com condição inicial  $x_0 = (-2, 3)$ , obtida com a lei de chaveamento:

$$\sigma(t) = \begin{cases} 1, & t \in [t_k, t_{k+1}) \\ 2, & t \in [t_{k+1}, t_{k+2}), \end{cases} \quad (2.6)$$

em que  $k \in \{0, 2, 4, \dots, 18\}$ , com  $t_{k+1} = t_{k+1}$  e  $t_0 = 0$ .

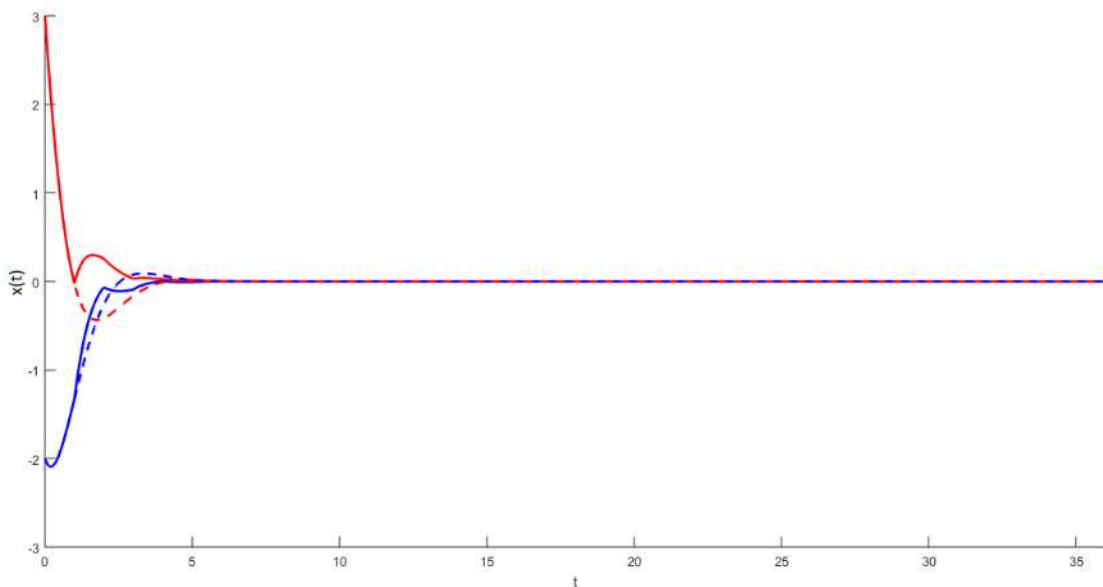
A solução  $\varphi_\sigma(t, x_0)$  com a linha pontilhada e com condição inicial  $x_0 = (-2, 3)$ , foi obtida com a lei de chaveamento:

$$\sigma(t) = \begin{cases} 1, & t \in [t_k, t_{k+1}) \\ 2, & t \in [t_{k+1}, t_{k+2}), \end{cases} \quad (2.7)$$

em que  $k \in \{0, 2, 4, \dots, 18\}$ , com  $t_0 = 0$  e  $t_{k+1} = t_{k+5}$ .

Pode-se perceber que a solução, mesmo com chaveamentos diferentes, vai para a origem.

Figura 8 – Solução do Exemplo 2.2 com a lei de chaveamento 2.6 (linha contínua), solução do Exemplo 2.2 com a lei de chaveamento 2.7 (linha pontilhada), ambas com condição inicial  $x_0 = (-2, 3)$ .



Fonte: Autoria própria.

Os teoremas apresentados anteriormente somente são aplicados quando todos os subsistemas são estáveis. O próximo resultado fornece condições suficientes de estabilidade, as quais podem ser verificadas mesmo na presença de subsistemas instáveis. O Teorema 2.7, assim como o Teorema 2.6, é fornecido através de chaveamento restrito, e sua demonstração pode ser vista em Li, Wen e Soh (2001).

**Teorema 2.7.** *Considere o sistema chaveado (2.3) tal que  $f_p(\mathbf{0}) = \mathbf{0}, \forall p \in M$  e  $D = \mathbb{R}^n$ . Se existe uma função de classe  $C^1$ , definida positiva e radialmente ilimitada  $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  e uma função contínua, definida positiva  $W : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  e números reais  $\alpha_p$  tais que  $0 \leq \alpha_p < 1$  para todo  $p \in M$  e  $\sum_{p=1}^m \alpha_p = 1$  satisfazendo:*

$$\nabla V(x) \cdot \left( \sum_{p=1}^m \alpha_p f_p(x) \right) \leq -W(x), \forall x \in \mathbb{R}^n.$$

*Então, existe uma lei de chaveamento que torna a origem do sistema um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável.*

O próximo resultado estende o Teorema 2.7, pois permite que a derivada ao longo da solução do sistema formado pela combinação convexa de todos os subsistemas assumam valores positivos em regiões limitadas. Considere o sistema auxiliar denotado por  $f(x, \alpha) = \sum_{p=1}^m \alpha_p f_p(x)$  sendo a combinação convexa de todos os subsistemas do sistema chaveado (2.3). Considere  $\Omega_c = \{x \in \mathbb{R}^n : V(x) < c \text{ com } c \in \mathbb{R}\}$  sendo um conjunto de nível da função  $V$  e o conjunto  $C_\alpha = \{x \in \mathbb{R}^n : \nabla V(x) \cdot f(x, \alpha) = \nabla V(x) \cdot \sum_{p=1}^m \alpha_p f_p(x) > 0\}$  sendo o conjunto dos pontos onde a derivada da função  $V$  ao longo da combinação convexa de todos os subsistemas do sistema chaveado (2.3) assume valores positivos.

**Teorema 2.8.** *Considere o sistema chaveado (2.3) e  $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  uma função de classe  $C^1$ . Seja  $0 \leq \alpha_p \leq 1$  para todo  $p \in P$  tal que  $\sum_{p=1}^m \alpha_p = 1$ ,  $\ell$  e  $L$  números reais satisfazendo  $\sup_{x \in C_\alpha} V(x) < \ell < L < \infty$  e suponha que  $\Omega_L$  é limitado. Se  $x_0 \in \Omega_L$  então, existe uma lei de chaveamento que faz com que a solução tenha o seguinte comportamento:*

- (i) A solução  $\varphi(t, x_0) \in \Omega_L, \forall t \geq 0$ ,
- (ii) existe  $T \geq 0$  de tal modo que  $\varphi(t, x_0) \in \Omega_\ell, \forall t > T$ .

*Demonstração.* Veja em (VALENTINO et al., 2019). ■

A lei de chaveamento (LIBERZON, 2003)

$$\sigma(x(t)) = \arg \min_{p=1, \dots, m} \nabla V(x) \cdot f_p(x) \quad (2.8)$$

pode ser utilizada no Teorema 2.7, para tornar a origem do sistema chaveado (2.3) um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável e também no Teorema 2.8 para fazer com que a solução apresente os comportamentos (i) e (ii).

O próximo exemplo explora o Teorema 2.7 para obter uma lei de chaveamento que torna a origem do sistema chaveado assintoticamente estável.

**Exemplo 2.3.** Considere o sistema chaveado (2.3) com  $P = \{1, 2\}$ , em que:

$$f_1(x_1, x_2) = \begin{bmatrix} -x_1 - x_2 \\ x_1 - x_2 \end{bmatrix}, \text{ e } f_2(x_1, x_2) = \begin{bmatrix} -2x_1 + x_2 \\ -x_2 - x_1 \end{bmatrix}.$$

Note que  $f_1, f_2$  são funções de classe  $C^1$  em  $\mathbb{R}^2$  e ainda  $f_1(\mathbf{0}) = f_2(\mathbf{0}) = \mathbf{0}$ .

Agora, escolhendo convenientemente  $\alpha_1 = \alpha_2 = 0,5$  e escrevemos o seguinte sistema auxiliar:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha_1(-x_1 - x_2) + \alpha_2(-2x_1 + x_2) \\ \alpha_1(x_1 - x_2) + \alpha_2(-x_2 - x_1) \end{bmatrix}.$$

Escolhendo ainda  $V(x_1, x_2) = x_1^2 + x_2^2$  e  $W(x_1, x_2) = 2x_1^2 + 2x_2^2$ , as quais são definidas positivas e radialmente ilimitadas. A derivada de  $V$  ao longo da solução de  $f(x, \alpha)$  é dada por:

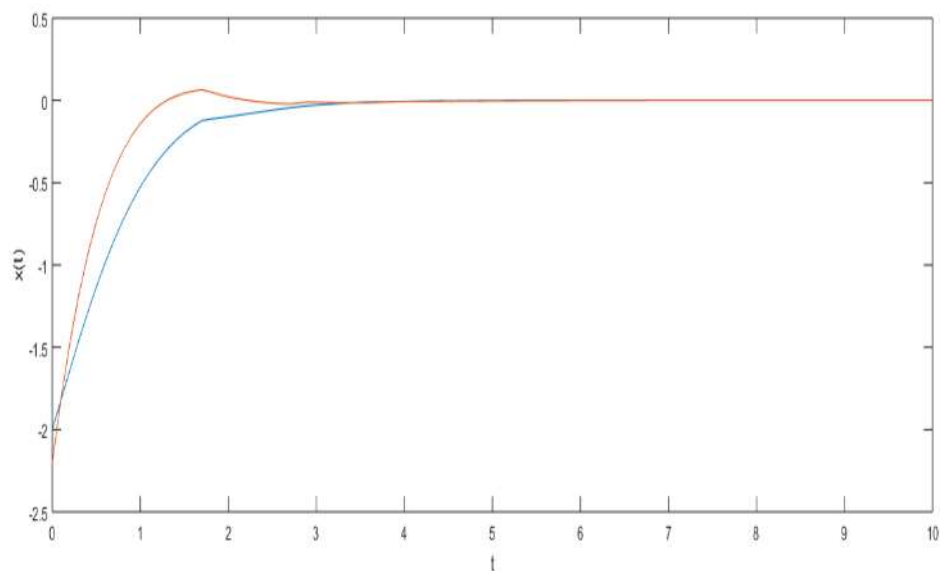
$$\begin{aligned} \nabla V(x_1, x_2) \cdot \left( \sum_{p=1}^2 \alpha_p f_p(x_1, x_2) \right) &= (2x_1, 2x_2) \cdot (\alpha_1(-x_1 - x_2) + \alpha_2(-2x_1 + x_2), \\ &\quad \alpha_1(x_1 - x_2) + \alpha_2(-x_2 - x_1)) \\ &= (2x_1, 2x_2) \cdot (0,5(-x_1 - x_2) + 0,5(-2x_1 + x_2), 0,5(x_1 - x_2) + 0,5(-x_2 - x_1)) \\ &= 0,5(-2x_1^2 - 2x_1x_2 - 4x_1^2 + 2x_1x_2) + 0,5(2x_1x_2 - 2x_2^2 - 2x_2^2 - 2x_1x_2) \\ &= -3x_1^2 - 2x_2^2 \leq -W(x_1, x_2) \end{aligned}$$

Uma vez que  $V$  e  $W$  são funções de classe  $C^1$ , definidas positivas e radialmente ilimitadas  $\forall x \in \mathbb{R}^2$ , então pelo Teorema 2.7 podemos afirmar que a lei de chaveamento (2.8) tornará a origem do sistema chaveado (2.3) assintoticamente estável.

A Figura 9 mostra a solução chaveada para a condição inicial  $x_0 = (-2, -2.2)$  através da lei de chaveamento apresentada na Figura 10, a qual obedece a lei de chaveamento (2.8) e torna a origem do sistema chaveado assintoticamente estável. A Figura 11 apresenta a função  $V(x_1, x_2) = x_1^2 + x_2^2$ , a qual é decrescente ao longo do tempo.

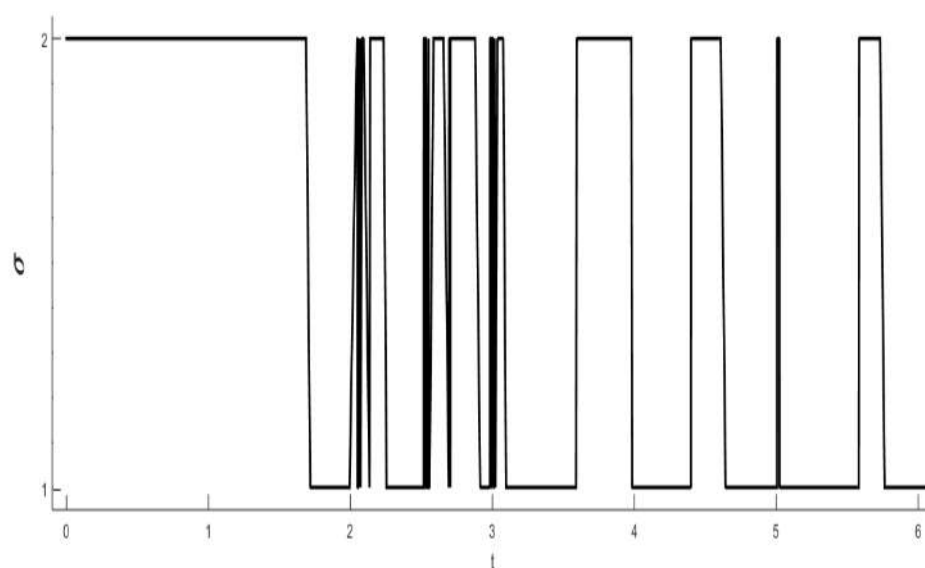
No próximo capítulo é apresentado o modelo de dinâmica de crescimento tumoral estudado, a análise de estabilidade de seus pontos de equilíbrio, bem como a estratégia de terapia proposta para controlar o tumor.

Figura 9 – Solução chaveada do Exemplo 2.3 com condição inicial  $x_0 = (-2, -2.2)$ .



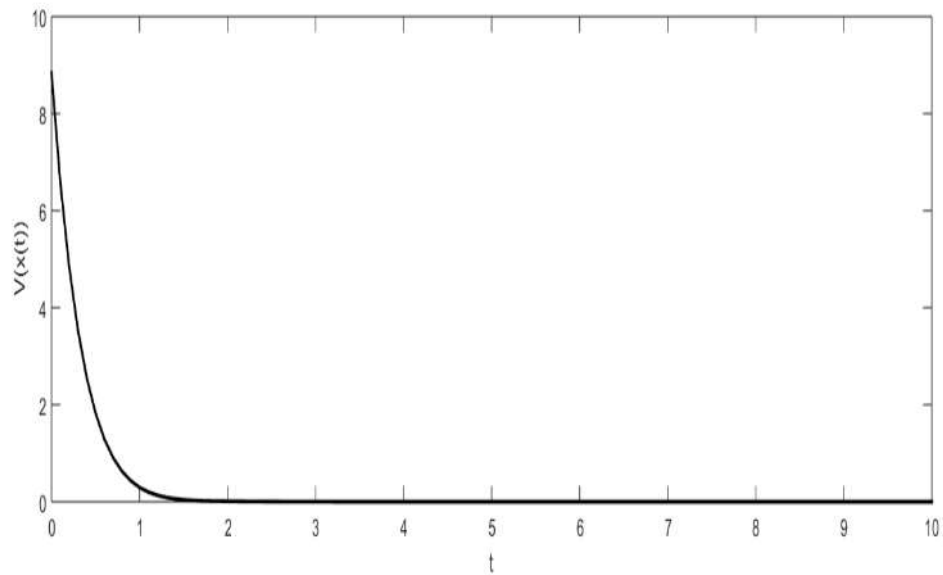
Fonte: Autoria própria.

Figura 10 – Lei de Chaveamento utilizada para obter a solução do Exemplo 2.3, com condição inicial  $x_0 = (-2, -2.2)$ .



Fonte: Autoria própria.

Figura 11 – Função de Lyapunov  $V(x_1, x_2) = x_1^2 + x_2^2$  utilizada no Exemplo 2.3.



Fonte: Autoria própria.

### 3 UMA ESTRATÉGIA DE CONTROLE DO CÂNCER

Neste capítulo apresentamos o modelo que representa a dinâmica de crescimento tumoral que foi estudado, a análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio do modelo e a estratégia de terapia que será utilizada para o controle do crescimento do câncer. Este modelo foi proposto em Gatenby (1995), e posteriormente analisado em Gatenby e Vincent (2003) e Doban e Lazar (2015), onde além de sugerir novas estratégias terapêuticas, ajudaram a obter informações sobre a eficácia de alguns tipos de tratamento e as limitações de terapias baseadas apenas em drogas citotóxicas<sup>1</sup> destinadas a matar células cancerígenas.

#### 3.1 MODELO E ANÁLISE DOS SEUS PONTOS DE EQUILÍBRIO

O modelo estudado neste trabalho é do tipo Predador-Presa e descreve a interação tumor-células normais no hospedeiro, isto é, a interação entre as células normais e células tumorais no ser humano, sendo definido da seguinte forma:

$$\begin{cases} \dot{N}_N = R_N N_N - \frac{R_N}{K_N} N_N^2 - \frac{R_N \alpha_{NT}}{K_N} N_T N_N \\ \dot{N}_T = R_T N_T - \frac{R_T}{K_T} N_T^2 - \frac{R_T \alpha_{TN}}{K_T} N_T N_N, \end{cases} \quad (3.1)$$

em que  $N_T = N_T(t)$  é a população de células tumorais no instante  $t$  e  $N_N = N_N(t)$  é a população de células normais no instante  $t$ . O parâmetro  $\alpha_{TN}$  representa a variedade da defesa do hospedeiro, onde inclui a resposta imune, responsável por diminuir o crescimento das populações tumorais, em contrapartida temos que  $\alpha_{NT}$  representa o efeito negativo do tumor no tecido normal,  $R_T$  e  $R_N$  são as taxas máximas de crescimento das células tumorais e normais, respectivamente, ambas sendo não nulas e  $K_N$  e  $K_T$  significam o valor máximo normal e a densidade de células tumorais. Esses últimos parâmetros,  $K_N$  e  $K_T$ , correspondem ao chamado termo capacidade de carga do modelo, sendo este o tamanho máximo da população que o tecido pode sustentar, ambos diferentes de zero.

Os pontos de equilíbrio de (3.1) podem ser encontrados resolvendo o seguinte sistema de equações:

$$R_N N_N - \frac{R_N}{K_N} N_N^2 - \frac{R_N \alpha_{NT}}{K_N} N_T N_N = 0 \quad (3.2)$$

$$R_T N_T - \frac{R_T}{K_T} N_T^2 - \frac{R_T \alpha_{TN}}{K_T} N_T N_N = 0, \quad (3.3)$$

<sup>1</sup> drogas citotóxicas - são as drogas quimioterápicas, que visam eliminar ou controlar as células tumorais.

ou ainda,

$$N_N \left( R_N - \frac{R_N}{K_N} N_N - \frac{R_N \alpha_{NT}}{K_N} N_T \right) = 0 \quad (3.4)$$

$$N_T \left( R_T - \frac{R_T}{K_T} N_T - \frac{R_T \alpha_{TN}}{K_T} N_N \right) = 0. \quad (3.5)$$

De (3.4) temos que  $N_N = 0$  ou  $N_N = \left( \frac{-R_N}{K_N} \alpha_{NT} N_T + R_N \right) \frac{K_N}{R_N} = -\alpha_{NT} N_T + K_N$  e de (3.5) temos que  $N_T = 0$  ou  $N_T = \left( R_T - \frac{R_T \alpha_{TN}}{K_T} N_N \right) \frac{K_T}{R_T} = K_T - \alpha_{TN} N_N$ . Assim, os equilíbrios de (3.1) são dados por:  $(0, 0)$ ,  $(0, K_T)$ ,  $(K_N, 0)$  e  $\left( \frac{K_N - \alpha_{NT} K_T}{1 - \alpha_{NT} \alpha_{TN}}, \frac{K_T - \alpha_{TN} K_N}{1 - \alpha_{NT} \alpha_{TN}} \right)$ , em que o último equilíbrio existirá somente se  $1 - \alpha_{NT} \alpha_{TN}$  é diferente de zero.

Para estudar a estabilidade desses pontos de equilíbrio, primeiro consideramos a matriz Jacobiana associada ao sistema (3.1):

$$J(N_N, N_T) = \begin{pmatrix} R_N - \frac{2R_N}{K_N} N_N - \frac{R_N \alpha_{NT}}{K_N} N_T & \frac{-R_N \alpha_{NT}}{K_N} N_N \\ \frac{-R_T \alpha_{TN}}{K_T} N_T & R_T - \frac{2R_T}{K_T} N_T - \frac{R_T \alpha_{TN}}{K_T} N_N \end{pmatrix}. \quad (3.6)$$

Substituindo o ponto de equilíbrio  $(0, 0)$  na matriz (3.6), obtemos a matriz:

$$J(0, 0) = \begin{pmatrix} R_N & 0 \\ 0 & R_T \end{pmatrix}. \quad (3.7)$$

Os autovalores da matriz (3.7) podem ser encontrados resolvendo a seguinte equação:

$$\det(J(0, 0) - \lambda I) = 0,$$

em que  $I$  é a matriz identidade de ordem 2. Assim:

$$\det(J(0, 0) - \lambda I) = \begin{vmatrix} R_N - \lambda & 0 \\ 0 & R_T - \lambda \end{vmatrix} = (R_N - \lambda)(R_T - \lambda) = 0.$$

Desta forma, podemos concluir que  $\lambda = R_N$  ou  $\lambda = R_T$ , os quais são positivos. Portanto, pelo Teorema 2.2 podemos afirmar que  $(0, 0)$  é um ponto de equilíbrio instável, o que é viável, já que não seria possível extinguir todas as células do corpo humano.

Substituindo o ponto de equilíbrio  $(K_N, 0)$  em (3.6), temos:

$$J(K_N, 0) = \begin{pmatrix} -R_N & -R_N \alpha_{NT} \\ 0 & R_T - \frac{R_T \alpha_{TN} K_N}{K_T} \end{pmatrix}. \quad (3.8)$$



Os autovalores de (3.8) podem ser encontrados resolvendo a seguinte equação:

$$\begin{aligned} \det(J(K_N, 0) - \lambda I) &= \begin{vmatrix} -R_N - \lambda & -R_N \alpha_{NT} \\ 0 & (R_T - \frac{R_T \alpha_{TN} K_N}{K_T}) - \lambda \end{vmatrix} \\ &= (-R_N - \lambda) \left( (R_T - \frac{R_T \alpha_{TN} K_N}{K_T}) - \lambda \right) = 0. \end{aligned}$$

Desta forma, podemos concluir que  $\lambda = -R_N$  ou  $\lambda = R_T - \left( \frac{K_N R_T \alpha_{TN}}{K_T} \right)$ . Então, pelo Teorema 2.2, se  $\frac{K_N \alpha_{TN}}{K_T} > 1$  temos que  $(K_N, 0)$  será um ponto de equilíbrio assintoticamente estável, e se  $\frac{K_N \alpha_{TN}}{K_T} < 1$ , será instável. Portanto, para garantirmos a hipótese geral do câncer, ou seja, garantirmos que não há possibilidade de cura espontânea, temos que garantir que  $\frac{K_N \alpha_{TN}}{K_T} < 1$ .

Substituindo o ponto de equilíbrio  $(0, K_T)$  em (3.6), temos:

$$J(0, K_T) = \begin{pmatrix} R_N - \frac{R_N \alpha_{NT} K_T}{K_N} & 0 \\ -R_N \alpha_{TN} & -R_T \end{pmatrix}. \quad (3.9)$$

Os autovalores de (3.9) podem ser encontrados resolvendo a seguinte equação:

$$\begin{aligned} \det(J(0, K_T) - \lambda I) &= \begin{vmatrix} (R_N - \frac{R_N \alpha_{NT} K_T}{K_N}) - \lambda & 0 \\ -R_N \alpha_{TN} & -R_T - \lambda \end{vmatrix} \\ &= \left( (R_N - \frac{R_N \alpha_{NT} K_T}{K_N}) - \lambda \right) (-R_T - \lambda) = 0. \end{aligned}$$

Desta forma, podemos concluir que  $\lambda = -R_T$  ou  $\lambda = R_N - \left( \frac{K_T R_N \alpha_{NT}}{K_N} \right)$ . Então, pelo Teorema 2.2, se  $R_N \left( 1 - \frac{K_T \alpha_{NT}}{K_N} \right) < 0$ , temos que  $(0, K_T)$  é um ponto de equilíbrio assintoticamente estável, caso contrário,  $(0, K_T)$  será um ponto de equilíbrio instável. Portanto, se  $\frac{K_T \alpha_{NT}}{K_N} > 1$ ,  $(0, K_T)$  é um ponto de equilíbrio assintoticamente estável e caso contrário será instável. Este equilíbrio significa a extinção das células normais e persistência do tumor.

Agora, vamos considerar que  $1 - \alpha_{NT} \alpha_{TN}$  é maior que zero e utilizar o Critério de Sylvester para analisar os autovalores da matriz Jacobiana (3.6) aplicada no ponto de equilíbrio  $\left( \frac{K_N - \alpha_{NT} K_T}{1 - \alpha_{NT} \alpha_{TN}}, \frac{K_T - \alpha_{TN} K_N}{1 - \alpha_{NT} \alpha_{TN}} \right)$ , ou seja:

$$J \left( \frac{K_N - \alpha_{NT} K_T}{1 - \alpha_{NT} \alpha_{TN}}, \frac{K_T - \alpha_{TN} K_N}{1 - \alpha_{NT} \alpha_{TN}} \right) = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix}, \quad (3.10)$$

em que

$$a_{11} = +R_N - \frac{2R_N}{K_N} \left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) - \frac{R_N}{K_N} \alpha_{NT} \left( \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right),$$

$$a_{12} = \frac{-R_N}{K_N} \alpha_{NT} \left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right), \quad a_{21} = \frac{-R_T}{K_T} \alpha_{TN} \left( \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right)$$

e

$$a_{22} = +R_T - \frac{2R_T}{K_T} \left( \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) - \frac{R_T}{K_T} \alpha_{TN} \left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right).$$

Note que, o Critério de Sylvester fornece condições necessárias e suficientes para que a matriz seja definida positiva, ou seja, assuma autovalores positivos. Por isso, inicialmente vamos multiplicar a matriz (3.10) por (-1), e desta forma as condições que encontraremos através do Critério de Sylvester para que esta nova matriz assuma autovalores positivos, serão as condições para que a matriz (3.10) assuma autovalores negativos. Ainda, devemos considerar que  $a_{12} = a_{21}$  já que o critério utilizado só é válido para matrizes simétricas.

O termo  $-a_{11}$  é positivo se:

$$\begin{aligned} & -R_N + \frac{2R_N}{K_N} \left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) + \frac{R_N \alpha_{NT}}{K_N} \left( \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) > 0 \\ \Leftrightarrow & \frac{R_N}{K_N} \left( -K_N + 2 \left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) + \alpha_{NT} \left( \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) \right) > 0 \\ \Leftrightarrow & -K_N + 2 \left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) + \alpha_{NT} \left( \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) > 0 \\ \Leftrightarrow & \frac{-(1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN})K_N + 2K_N - \alpha_{NT}\alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} > \frac{2\alpha_{NT}K_T - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \\ \Leftrightarrow & \frac{K_N}{(1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN})} > \frac{\alpha_{NT}K_T}{(1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN})} \end{aligned}$$

ou seja, se

$$\frac{\alpha_{NT}K_T}{K_N} < 1. \quad (3.11)$$

O determinante da matriz (3.10) multiplicada por (-1) é positivo se, e somente se:

$$\begin{aligned}
& \left( -R_N + \frac{2R_N}{K_N} \left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) + \frac{R_N\alpha_{NT}}{K_N} \left( \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) \right) \\
& \left( -R_T + \frac{2R_T}{K_T} \left( \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) + \frac{R_T\alpha_{TN}}{K_T} \left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) \right) \\
& - \left( \frac{R_T\alpha_{TN}}{K_T} \left( \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{TN}\alpha_{NT}} \right) \frac{R_N\alpha_{NT}}{KN} \left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) \right) > 0 \\
\Leftrightarrow & R_N R_T \left( -1 + \frac{2}{K_N} \left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) + \frac{\alpha_{NT}}{K_N} \left( \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) \right) \\
& \left( -1 + \frac{2}{K_T} \left( \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) + \frac{\alpha_{TN}}{K_T} \left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) \right) \\
& - R_N R_T \left( \frac{\alpha_{TN}}{K_T} \left( \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{TN}\alpha_{NT}} \right) \frac{\alpha_{NT}}{KN} \left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) \right) > 0 \\
\Leftrightarrow & \left( -1 + \frac{2}{K_N} \left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) + \frac{\alpha_{NT}}{K_N} \left( \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) \right) \\
& \left( -1 + \frac{2}{K_T} \left( \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) + \frac{\alpha_{TN}}{K_T} \left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) \right) \\
& - \left( \frac{\alpha_{TN}}{K_T} \left( \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{TN}\alpha_{NT}} \right) \frac{\alpha_{NT}}{KN} \left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right) \right) > 0 \\
\Leftrightarrow & \left( (-1 + \alpha_{NT}\alpha_{TN}) + \frac{2}{K_N} (K_N - \alpha_{NT}K_T) + \frac{\alpha_{NT}}{K_N} (K_T - \alpha_{TN}K_N) \right) \\
& \left( (-1 + \alpha_{NT}\alpha_{TN}) + \frac{2}{K_T} (K_T - \alpha_{TN}K_N) + \frac{\alpha_{TN}}{K_T} (K_N - \alpha_{NT}K_T) \right) \\
& - \left( \frac{\alpha_{TN}}{K_T} (K_T - \alpha_{TN}K_N) \frac{\alpha_{NT}}{KN} (K_N - \alpha_{NT}K_T) \right) > 0 \\
\Leftrightarrow & (K_N(-1 + \alpha_{NT}\alpha_{TN}) + 2(K_N - \alpha_{NT}K_T) + \alpha_{NT}(K_T - \alpha_{TN}K_N)) \\
& (K_T(-1 + \alpha_{NT}\alpha_{TN}) + 2(K_T - \alpha_{TN}K_N) + \alpha_{TN}(K_N - \alpha_{NT}K_T)) > \\
& \alpha_{NT}\alpha_{TN}(K_N - \alpha_{NT}K_T)(K_T - \alpha_{TN}K_N) \\
\Leftrightarrow & (K_N\alpha_{NT}\alpha_{TN} + K_N - 2\alpha_{NT}K_T + K_T\alpha_{NT} - K_N\alpha_{TN}\alpha_{NT}) \\
& (K_T\alpha_{NT}\alpha_{TN} + K_T - 2\alpha_{TN}K_N + \alpha_{TN}K_N - K_T\alpha_{NT}\alpha_{TN}) > \\
& \alpha_{NT}\alpha_{TN}(K_N - \alpha_{NT}K_T)(K_T - \alpha_{TN}K_N) \\
\Leftrightarrow & (K_N - \alpha_{NT}K_T)(K_T - \alpha_{TN}K_N) > \alpha_{NT}\alpha_{TN}(K_N - \alpha_{NT}K_T)(K_T - \alpha_{TN}K_N).
\end{aligned} \tag{3.12}$$

De (3.11) temos que  $\alpha_{NT}K_T - K_N < 0$ . Utilizando esta informação em (3.12), temos:

$$\begin{aligned} (K_T - \alpha_{TN}K_N) &> \alpha_{NT}\alpha_{TN}(K_T - \alpha_{TN}K_N) \\ \Leftrightarrow (1 - \alpha_{TN}\alpha_{NT})(K_T - \alpha_{TN}K_N) &> 0 \\ \Leftrightarrow \frac{\alpha_{TN}K_N}{K_T} &< 1 \end{aligned}$$

Portanto, pelo Critério de Sylvester podemos afirmar que (3.10) multiplicada por (-1) será definida positiva se  $\frac{\alpha_{TN}K_N}{K_T} < 1$  e  $\frac{\alpha_{NT}K_T}{K_N} < 1$ , que também são condições para que (3.10) seja definida negativa. Desta forma, o equilíbrio  $\left(\frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}}, \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}}\right)$  será assintoticamente estável, se  $1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN} > 0$ ,  $a_{12} = a_{21}$ ,  $\frac{\alpha_{TN}K_N}{K_T} < 1$  e  $\frac{\alpha_{NT}K_T}{K_N} < 1$ .

Todas as informações obtidas sobre a estabilidade dos pontos de equilíbrio estão resumidas na Tabela 1.

**Tabela 1 – Estabilidade dos pontos de equilíbrio do modelo (3.1).**

Equilíbrio	Assint. Estável	Instável
(0, 0)	Nunca	Sempre
$(K_N, 0)$	Se $\frac{K_N\alpha_{TN}}{K_T} > 1$	Se $\frac{K_N\alpha_{TN}}{K_T} < 1$
$(0, K_T)$	Se $\frac{K_T\alpha_{NT}}{K_N} > 1$ e $\frac{K_N\alpha_{TN}}{K_T} < 1$	Se $\frac{K_T\alpha_{NT}}{K_N} < 1$
$\left(\frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}}, \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}}\right)$ com $1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN} > 0$ e $a_{12} = a_{21}$	Se $\frac{K_N\alpha_{TN}}{K_T} < 1$ e $\frac{K_T\alpha_{NT}}{K_N} < 1$	Se $\frac{K_N\alpha_{TN}}{K_T} > 1$

Fonte: Autoria própria.

Na próxima seção apresentamos a estratégia de controle utilizada no Modelo (3.1) para estabilizar o câncer e não eliminá-lo totalmente.

### 3.2 CONTROLE DO CÂNCER

Para obtermos uma estratégia de controle do câncer via técnicas apresentadas no Capítulo 2, consideramos assim como em Gatenby e Vincent (2003) e posteriormente em Doban e Lazar (2015):  $K_N = K_T = 10$ ,  $R_T = R_N = 0.9$  e os seguintes casos para  $\alpha_{NT}$  e  $\alpha_{TN}$  apresentados na Tabela 2.

Cada caso apresentado na Tabela 2, representa um comportamento diferente do sistema (3.1). O Caso 1, corresponde ao tumor invasivo, ou seja, ocorre a eliminação das células normais do tecido, permanecendo apenas as células tumorais. Esse é o caso em que o paciente recebe um tratamento muito fraco ou não recebe nenhum, pois a taxa de defesa (tratamento e imunidade)  $\alpha_{TN}$  está baixa e o efeito negativo do tumor ao tecido normal  $\alpha_{NT}$  está alto. Já o Caso 2, corresponde também ao tumor invasivo, porém recebendo um tratamento menos agressivo, onde as células tumorais do tecido já está diminuindo, mas ainda supera as

Tabela 2 – Parâmetros considerados para a obtenção da estratégia de controle.

	$\alpha_{NT}$	$\alpha_{TN}$	$(0, K_T)$	$(K_N, 0)$	Se $1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN} \neq 0$ $\left( \frac{K_N - \alpha_{NT}K_T}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}}, \frac{K_T - \alpha_{TN}K_N}{1 - \alpha_{NT}\alpha_{TN}} \right)$
Caso 1	2	0.5	assint. estável	instável	$\nexists$
Caso 2	0.847	0.163	instável	instável	assint. estável
Caso 3	0.5	0.5	instável	instável	assint. estável
Caso 4	0.5	2	instável	assint. estável	$\nexists$

Fonte: Autoria própria.

células normais. Neste caso, o efeito negativo do tumor no tecido normal  $\alpha_{NT}$  também é maior que a defesa  $\alpha_{TN}$  do paciente. O Caso 3, corresponde a estabilização do tumor invasivo, que interpretamos como tumor benigno não invasivo, ou seja, a coexistência das células normais e tumorais. Com os parâmetros de competição iguais,  $\alpha_{TN} = \alpha_{NT}$  o tratamento está anulando o efeito negativo do tumor ao tecido normal. Neste caso, o paciente pode passar períodos longos, até anos de vida, com a doença controlada, fazendo uso de remédios com baixa agressividade (toxicidade), preservando assim melhor qualidade de vida. O Caso 4, corresponde a cura total do paciente, ou seja, a eliminação total das células tumorais do tecido. Neste caso a defesa  $\alpha_{TN}$  é bem maior que o efeito negativo do tumor  $\alpha_{NT}$ , logo o tratamento é bastante agressivo.

A proposta deste trabalho é orquestrar a troca entre tratamentos agressivos e menos agressivos de forma a manter a coexistência dos dois tipos de células e não eliminar as células cancerígenas com tratamentos muito agressivos, já que o paciente pode ser uma pessoa idosa, que pode piorar seu estado clínico com uso de drogas fortes.

Para os Casos 1, 2, 3 e 4 apresentados na Tabela 2, temos os equilíbrios  $E_1 = (0, 10)$ ,  $E_2 = (1.768, 9.711)$ ,  $E_3 = (6.66667, 6.66667)$  e  $E_4 = (10, 0)$ , respectivamente. Em Doban e Lazar (2015) foi utilizada a área de atração de cada um desses equilíbrios, as quais foram obtidas através das funções  $V_1, V_2$  e  $V_3$  apresentadas abaixo, para orquestrar a troca de tratamento com o objetivo de manter a coexistência das duas células, ou seja, levar a solução de (3.1) para  $E_3$ . Essas regiões de atração, que são chamadas de  $S_1, S_2$  e  $S_3$  pode ser vistas na Figura 12. Note que o ponto de equilíbrio  $E_4$  não foi considerado, pois o objetivo final não é eliminar totalmente a doença. Ainda, com base na Figura 12 podemos perceber que  $E_1$  pertence a fronteira de  $S_2$  e  $E_2$  pertence a fronteira de  $S_3$ . A ideia de controle dos autores foi, se a condição inicial pertence somente a  $S_1$ , o autor submete o paciente ao tratamento apresentado no Caso 1, até que suas células atinja o equilíbrio  $E_1$ . Neste momento, passa a utilizar o tratamento apresentado no Caso 2, até que as células do paciente atinja  $E_2$  e a partir daí, submete o paciente no tratamento apresentado no Caso 3, para que então o número de células se estabilize em  $E_3$ . Desta forma o paciente será submetido ao tratamento apresentado no Caso 2, somente após a solução passar por  $E_1$ , e o paciente vai ser submetido ao tratamento apresentado no Caso 3, somente após a solução assumir o valor de  $E_2$ .

Apesar da estratégia adotada em Doban e Lazar (2015) enviar a solução para o equilíbrio

desejado, ela ainda não é capaz de apresentar a estratégia de controle quando a condição inicial não pertence a união entre  $S_1$ ,  $S_2$  e  $S_3$ . Com o objetivo de resolver este problema, neste trabalho, exploramos os resultados apresentados em Valentino et al. (2019), mais especificamente o Teorema 2.8 apresentado no Capítulo 2, e obtivemos uma região maior de condições iniciais, a qual é possível de obter uma estratégia de controle do câncer.

Nas simulações, apresentadas em Doban e Lazar (2015), os autores consideraram  $x_1 = N_N$  e  $x_2 = N_T$ , e as seguintes funções de Lyapunov:

- O conjunto  $S_1 = \{x \in \mathbb{R}_+^n | V_1(x) \leq C_1\}$  onde  $V_1(x_1, x_2) = (29.8 + 6.45x_1 + 1.16x_1^2 - 0.0272x_1^3 - 0.000275x_1^4 - 1.81x_2 - 1.18x_1x_2 - 0.073x_1^2x_2 + 0.0016x_1^3x_2 - 0.69x_2^2 + 0.0707x_1x_2^2 + 0.00197x_1^2x_2^2 + 0.0731x_2^3 - 0.0017x_1x_2^3 - 0.00158x_2^4) / (-0.0659 + 0.0432x_1 - 0.00123x_1^2 + 0.129x_2 - 0.00153x_1x_2 - 0.00219x_2^2)$  com  $C_1 = 37$ .
- O conjunto  $S_2 = \{x \in \mathbb{R}_+^n | V_2(x) \leq C_2\}$  onde  $V_2(x_1, x_2) = (57.9 + 31.3x_1 + 8.26x_1^2 - 0.596x_1^3 + 0.00231x_1^4 - 19.8x_2 - 11.4x_1x_2 - 0.349x_1^2x_2 + 0.0125x_1^3x_2 + 3.05x_2^2 + 0.901x_1x_2^2 + 0.00921x_1^2x_2^2 - 0.21x_2^3 - 0.0239x_1x_2^3 + 0.00591x_2^4) / (0.517 + 0.434x_1 - 0.0425x_1^2 - 0.0743x_2 + 0.00157x_1x_2 + 0.00576x_2^2)$  com  $C_2 = 32$ .
- O conjunto  $S_3 = \{x \in \mathbb{R}_+^n | V_3(x) \leq C_3\}$  onde  $V_3(x_1, x_2) = (44.7 - 6.13x_1 + 2.72x_1^2 + 0.19x_1^3 + 0.00523x_1^4 - 6.13x_2 - 4.84x_1x_2 + 0.213x_1^2x_2 - 0.00212x_1^3x_2 + 2.72x_2^2 + 0.213x_1x_2^2 - 0.00781x_1^2x_2^2 - 0.19x_2^3 - 0.00212x_1x_2^3 + 0.00523x_2^4) / (0.204 + 0.0671x_1 - 0.00248x_1^2 + 0.0671x_2 + 0.00273x_1x_2 - 0.00248x_2^2)$  com  $C_3 = 80$ .

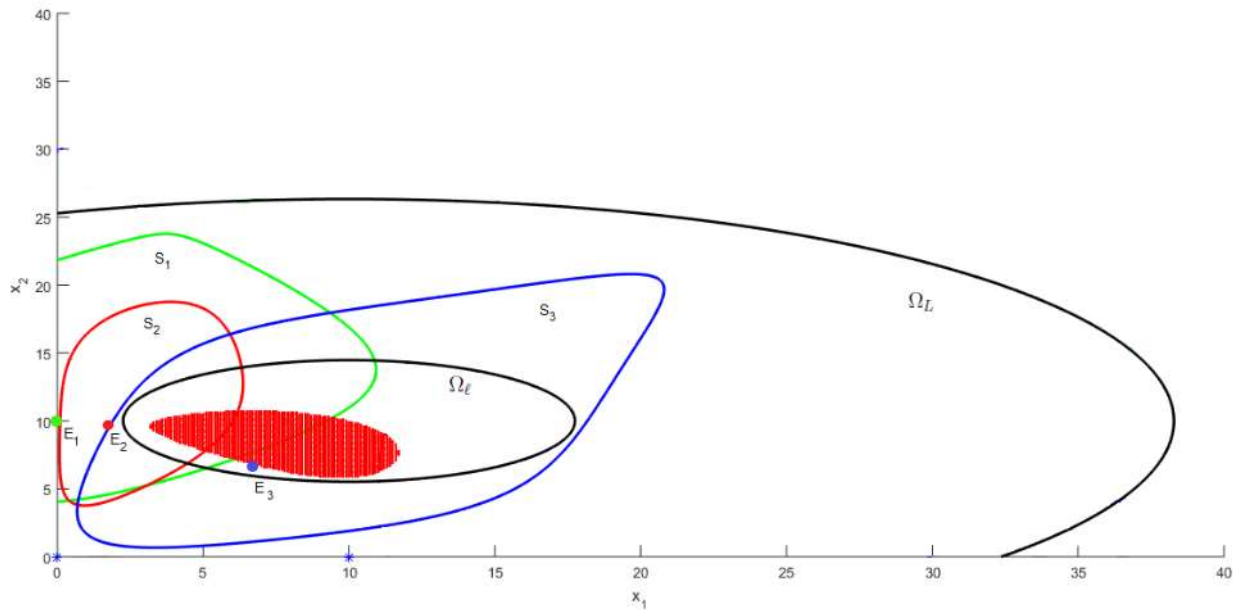
A função  $V(x_1, x_2) = 0.5(x_1 - 10)^2 + 1.5(x_2 - 10)^2$  e o Teorema 2.8 apresentado no Capítulo 2, foram utilizados por nós neste trabalho, com o objetivo de aumentar a área possível de ser obtida uma estratégia de controle do câncer.

A Figura 12 apresenta as regiões  $S_1$ ,  $S_2$  e  $S_3$  obtidas em Doban e Lazar (2015), e as regiões  $\Omega_L$ ,  $\Omega_\ell$ , que são as curvas de nível da função  $V$  considerada neste trabalho. Note que, o conjunto de nível menor da função  $V$ , ou seja  $\Omega_\ell$ , está contido em  $S_3$  e contém o conjunto dos pontos onde a derivada da função  $V$  ao longo da solução do sistema formado pela combinação convexa de todos os subsistemas, com  $\alpha_1 = 0.05$ ,  $\alpha_2 = 0.25$  e  $\alpha_3 = 0.7$ , assume valores positivos (região pontilhada vermelha). Desta forma, através do Teorema 2.8 pudemos garantir que se  $x_0 \in \Omega_L - \Omega_\ell$ , então a lei de chaveamento

$$\sigma(x) = \begin{cases} 1, & \text{se } \nabla V(x) \cdot f_1(x) < 0 \\ 2, & \text{se } \nabla V(x) \cdot f_1(x) > 0 \text{ e } \nabla V(x) \cdot f_2(x) < 0 \\ 3, & \text{se } \nabla V(x) \cdot f_i(x) > 0 \text{ para } i = 1, 2 \text{ e } \nabla V(x) \cdot f_3(x) < 0. \end{cases} \quad (3.13)$$

levará a solução para  $\Omega_\ell$ . Uma vez que  $\Omega_\ell \subset S_3$ , então a partir deste momento escolhemos  $\sigma(x) = 3$ , ou seja, o tratamento apresentado no Caso 3. Desta forma, a solução será atraída para  $E_3$ , já que  $S_3$  é a área de atração de  $E_3$  apresentada em Doban e Lazar (2015).

**Figura 12** – Estimativa das áreas de atração  $S_1$ ,  $S_2$  e  $S_3$  (verde, vermelho e azul, respectivamente) apresentadas em (DOBAN; LAZAR, 2015) e conjuntos de nível  $\Omega_\ell$  e  $\Omega_L$  (preto) obtidas com o Teorema 2.8.



Fonte: Autoria própria.

Note que, se escolhermos a condição inicial  $x_0 = (25, 20)$ , a solução através da lei de chaveamento (3.13), será atraída para o equilíbrio  $E_3$ . Já com a estratégia apresentada em (DOBAN; LAZAR, 2015), isso não será possível, já que  $x_0$  não pertence a união de  $S_1$ ,  $S_2$  e  $S_3$ .





## 4 CONCLUSÃO

Neste trabalho, apresentamos uma estratégia para controlar o câncer e não para eliminá-lo completamente. Para a obtenção dessa estratégia, assim como em (DOBAN; LAZAR, 2015), utilizamos um sistema chaveado para modelar a troca de tratamentos para controlar o número de células tumorais e normais, e então utilizamos um resultado de estabilização desta classe de sistemas para obter uma lei de chaveamento dependente do estado, a qual diz qual tratamento deve ser utilizado no paciente, dependendo do estado da quantidade de células tumorais e normais no tecido, para fazer com que o câncer seja controlado. A estratégia que foi obtida neste trabalho, foi capaz de controlar o câncer independente da quantidade inicial das células tumorais e normais, o que já não foi possível com a estratégia apresentada em (DOBAN; LAZAR, 2015). Este fato foi comprovado com as simulações apresentadas no Capítulo 3. Neste momento, estamos melhorando as simulações numéricas com o objetivo de além de esboçar o plano de fase, plotar soluções, leis de chaveamento e funções  $V$  ao longo da solução chaveada para algumas condições iniciais, as quais não são possíveis de serem tratadas com a estratégia apresentada em (DOBAN; LAZAR, 2015). Em seguida, os resultados apresentados neste trabalho serão submetidos em revistas da área.



## REFERÊNCIAS

- ANJOS, Anna Cláudia Yokoyama dos; ZAGO, Márcia Maria Fontão. A experiência da terapêutica quimioterápica oncológica na visão do paciente. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Universidade de São Paulo, v. 14, n. 1, p. 33–40, 2006. Citado na página 19.
- ANTSAKLIS, PJ; LIN, H. Hybrid dynamical systems: Stability and stabilization. **The Control Handbook: Control System Applications**. CRC Press, Boca Raton, Florida., 2010. Citado na página 27.
- BACCIOTTI, Andrea; MAZZI, Luisa. An invariance principle for nonlinear switched systems. **Systems & Control Letters**, Elsevier, v. 54, n. 11, p. 1109–1119, 2005. Citado na página 20.
- BATISTA, Delma Riane Rebouças; MATTOS, Magda de; SILVA, Samara Frizzeira da. Convivendo com o câncer: do diagnóstico ao tratamento. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 5, n. 3, p. 499–510, 2015. Citado na página 19.
- BROCKETT, RW; WOOD, JR. Electrical networks containing controlled switches. **STIN**, v. 75, p. 57–79, 1974. Citado na página 20.
- BROCKETT, Roger W et al. Asymptotic stability and feedback stabilization. **Differential geometric control theory**, Boston, v. 27, n. 1, p. 181–191, 1983. Citado na página 20.
- DOBAN, AI; LAZAR, M. A switched systems approach to cancer therapy. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), 2015. Citado 9 vezes nas páginas 13, 19, 20, 37, 42, 43, 44, 45 e 47.
- DOERING, Claus Ivo; LOPES, Artur O. **Equações diferenciais ordinárias**. Rio de Janeiro: Impa, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 25.
- GATENBY, Robert A. Models of tumor-host interaction as competing populations: implications for tumor biology and treatment. **Journal of theoretical biology**, Elsevier, v. 176, n. 4, p. 447–455, 1995. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 37.
- GATENBY, Robert A; VINCENT, Thomas L. Application of quantitative models from population biology and evolutionary game theory to tumor therapeutic strategies. **Molecular cancer therapeutics**, AACR, v. 2, n. 9, p. 919–927, 2003. Citado 3 vezes nas páginas 20, 37 e 42.
- GIL, Wesley Felipe Ferreira Mora. Modelos matemáticos de dinâmica de células tumorais e imunes: análise de estabilidade e simulações numéricas. Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2018. Citado na página 20.
- GILBERT, George T. Positive definite matrices and sylvester's criterion. **The American Mathematical Monthly**, Taylor & Francis, v. 98, n. 1, p. 44–46, 1991. Citado na página 25.
- GLOBO, O. **Especialista indica que controlar o câncer vale mais que a cura**. 2019. <<https://oglobo.globo.com/sociedade/saude/controlar-cancer-vale-mais-que-cura-afirma-imuno-oncologista-daniel-tabak-23424920>>. Acesso em: 02/10/2020. Citado na página 20.
- INCA. **Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil**. 2020. <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 30/09/2020. Citado na página 19.

JOHNSON, Timothy L. Synchronous switched linear systems. In: **1985 24th IEEE Conference on Decision and Control**. Fort Lauderdale, USA: IEEE, 1985. p. 1699–1700. Citado na página 20.

KHALIL, Hassan K; GRIZZLE, Jessy W. **Nonlinear systems**. Upper Saddle River, NJ: Prentice hall, 2002. v. 3. Citado na página 23.

LI, Zheng Guo; WEN, CY; SOH, Yeng Chai. Stabilization of a class of switched systems via designing switching laws. **IEEE Transactions on Automatic Control**, IEEE, v. 46, n. 4, p. 665–670, 2001. Citado na página 32.

LIBERZON, Daniel. **Switching in systems and control**. Boston: Birkhäuser, 2003. Citado 7 vezes nas páginas 20, 27, 28, 29, 30, 31 e 33.

LIBERZON, Daniel; MORSE, A Stephen. Basic problems in stability and design of switched systems. **IEEE control systems magazine**, IEEE, v. 19, n. 5, p. 59–70, 1999. Citado na página 26.

LIMA, Elon Lages. **Curso de Análise**. Rio de Janeiro: Impa, 2018. v. 2. Citado na página 23.

MANCILLA-AGUILAR, Jose Luis; GARCÍA, Rafael Antonio. An extension of lasalle's invariance principle for switched systems. **Systems & Control Letters**, Elsevier, v. 55, n. 5, p. 376–384, 2006. Citado na página 20.

MAZANTI, Guilherme Afonso; SIGALOTTI, Mario. **Sistemas chaveados: estudo geral**. 2011. Monografia (Graduação em Engenharia Elétrica com ênfase em Eletrônica) — UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2011. Citado na página 29.

MURRAY, JM. Optimal control for a cancer chemotherapy problem with general growth and loss functions. **Mathematical Biosciences**, Elsevier, v. 98, n. 2, p. 273–287, 1990. Citado na página 20.

NCI, National Cancer Institute. **Cancer Statistics**. 2020. <<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>>. Acesso em: 01/10/2020. Citado na página 19.

PILLIS, Lisette G De; RADUNSKAYA, Ami. The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study. **Mathematical and computer modelling**, Elsevier, v. 37, n. 11, p. 1221–1244, 2003. Citado na página 20.

PINTO, Thiago de Souza; ALBERTO, Luís Fernando Costa; VALENTINO, Michele Cristina. Uma extensão do princípio de invariância para sistemas chaveados afins. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**, v. 6, n. 1, 2018. Citado na página 20.

RODRIGUES, Hildebrando Munhoz. **Equações diferenciais ordinárias**. São Carlos: USP, 2018. v. 1. Citado 3 vezes nas páginas 23, 25 e 26.

SARKAR, Ram Rup; BANERJEE, Sandip. Cancer self remission and tumor stability stochastic approach. **Mathematical Biosciences**, Elsevier, v. 196, n. 1, p. 65–81, 2005. Citado na página 20.

SCHARLAU, César Cataldo et al. **Controle de sistemas chaveados e aplicações**. 2013. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Santa Catarina, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 28 e 29.

SUN, Zhendong; GE, Shuzhi Sam. Analysis and synthesis of switched linear control systems. **Automatica**, Elsevier, v. 41, n. 2, p. 181–195, 2005. Citado na página 20.

TEIXEIRA, Luiz Antonio; FONSECA, Cristina Oliveira. De doença desconhecida a problema de saúde pública: o inca eo controle do câncer no brasil. In: **De doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA eo controle do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2007. p. 169–169. Citado na página 19.

TÔRRES, Leonardo A. B. **Teoria de Estabilidade de Lyapunov**. 2019. Disponível em: <[http://www.cpdee.ufmg.br/~torres/wp-content/uploads/2018/02/Estabilidade\\_Lyapunov.pdf](http://www.cpdee.ufmg.br/~torres/wp-content/uploads/2018/02/Estabilidade_Lyapunov.pdf)>. Acesso em: 02/10/2020. Citado 3 vezes nas páginas 23, 24 e 25.

VALENTINO, Michele C et al. Ultimate boundedness sufficient conditions for nonlinear systems using ts fuzzy modelling. **Fuzzy Sets and Systems**, Elsevier, v. 361, p. 88–100, 2019. Citado 2 vezes nas páginas 33 e 44.

\_\_\_\_\_. An extension of the invariance principle for dwell-time switched nonlinear systems. **Systems & Control Letters**, Elsevier, v. 61, n. 4, p. 580–586, 2012. Citado na página 20.