



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA
CURSO DE LICENCIATURA EM MATEMÁTICA

JEFFERSON BARBOSA DE LIMA

EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS E TEORIA DE CONTROLE
ÓTIMO NA MODELAGEM DO CÂNCER

CAMPINA GRANDE

2024

JEFFERSON BARBOSA DE LIMA

**EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS E TEORIA DE CONTROLE
ÓTIMO NA MODELAGEM DO CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Matemática do Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual da Paraíba como requisito parcial à obtenção do título de Licenciado(a) em Matemática.

Área de concentração: Matemática aplicada

Orientador: Prof. Dr. Aldo Trajano Lourêdo

CAMPINA GRANDE

2024

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto em versão impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que, na reprodução, figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

L732e Lima, Jefferson Barbosa de.
Equações Diferenciais Ordinárias e teoria de Controle Ótimo na modelagem do câncer [manuscrito] / Jefferson Barbosa de Lima. - 2024.
129 f. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Matemática) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia, 2024.

"Orientação : Prof. Dr. Aldo Trajano Louredo, Departamento de Matemática - CCT".

1. Oncologia matemática. 2. Modelagem matemática. 3. Matemática aplicada. 4. Teoria de Controle Ótimo. I. Título

21. ed. CDD 515.35

JEFFERSON BARBOSA DE LIMA

EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS E TEORIA DE CONTROLE ÓTIMO
NA MODELAGEM DO CÂNCER

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso
de Matemática da Universidade
Estadual da Paraíba, como requisito
parcial à obtenção do título de
Licenciado em Matemática

Aprovada em: 22/11/2024.

Documento assinado eletronicamente por:

- **Israel Burití Galvão** (**.241.144-**), em **07/12/2024 09:43:57** com chave **ed338296b49811efb43e2618257239a1**.
- **Aldo Trajano Louredo** (**.317.454-**), em **07/12/2024 07:14:17** com chave **0475521eb48411ef81d71a1c3150b54b**.
- **Felipe Wallison Chaves Silva** (**.297.673-**), em **09/12/2024 11:43:17** com chave **ed7526f2b63b11efb3341a7cc27eb1f9**.

Documento emitido pelo SUAP. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QrCode ao lado ou acesse https://suap.uepb.edu.br/comum/autenticar_documento/ e informe os dados a seguir.

Tipo de Documento: Termo de Aprovação de Projeto Final

Data da Emissão: 10/12/2024

Código de Autenticação: ae7a2f



À minha mãe, pela motivação,
apoio e força, dedico.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, expresso minha eterna gratidão a Deus pela vida, pelas oportunidades, saúde e forças que sempre me concede para enfrentar desafios.

Agradeço aos meus pais, Francilene Barbosa e Lucinaldo de Lima, e minha irmã, Joanna Letícia, por estarem sempre ao meu lado, oferecendo apoio incondicional, carinho e incentivo ao longo de toda a minha jornada acadêmica.

À minha namorada, Natalia Santos, pela compreensão, paciência e apoio constante ao longo deste processo, sua presença e incentivo incondicional me motivaram a seguir em frente.

Ao meu professor e orientador Aldo Trajano Lourêdo pela confiança depositada, apoio e orientação de excelência que me dirigiu em todas as etapas deste trabalho. Agradeço por sua paciência, dedicação e comprometimento em compartilhar seu amplo conhecimento, bem como as lições e conselhos valiosos que foram cruciais para o desenvolvimento deste projeto e para meu crescimento acadêmico. Sou eternamente grato pela oportunidade de aprender com sua sabedoria.

Aos membros da banca, agradeço profundamente por terem aceito o convite e pelo tempo e dedicação ao meu trabalho. Agradeço ao Prof. Israel Burití Galvão, que foi meu professor nas disciplinas de Teoria dos Números, Estruturas Algébricas e Matemática e Aplicações, e cujas aulas foram sempre inspiradoras e enriquecedoras. Ao Prof. Felipe Wallison Chaves Silva, uma grande referência em Teoria do Controle no país, expresso minha gratidão por ter aceitado o convite com tanta humildade e generosidade.

À todos os amigos que fiz durante a graduação, pelo apoio e pelas trocas de conhecimento, que enriqueceram essa experiência.

Aos professores da minha instituição, pela qualidade técnica e excelência no ensino, que tanto contribuíram para minha formação.

A todos que contribuíram, de forma direta ou indireta, para a realização deste trabalho.

“A matemática pura é, em seu modo, a poesia das ideias lógicas.” Albert Einstein

RESUMO

O câncer é um termo geral dado a um conjunto de mais de 100 doenças caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células, representando um grande desafio para a saúde global. Este trabalho investiga aplicações de ferramentas matemáticas, tais como Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) e a Teoria do Controle Ótimo, para modelar o crescimento e tratamento de tumores cancerígenos. Inicialmente, são apresentados conceitos relacionados ao câncer e à quimioterapia, em seguida, definições e resultados fundamentais das teorias matemáticas mencionadas, que são posteriormente aplicados a modelos clássicos de crescimento tumoral, como os modelos exponencial, Gompertz, logístico e logístico generalizado, bem como a um modelo de tratamento quimioterápico que busca minimizar a densidade tumoral e os efeitos colaterais causados pelo medicamento. Além disso, desenvolvemos aplicações na linguagem de programação Python, incluindo um software com simuladores que foi utilizado para realizar as simulações dos modelos estudados.

Palavras-chave: Oncologia matemática. Modelagem matemática. Matemática aplicada. Teoria de Controle Ótimo.

ABSTRACT

Cancer is a general term used to describe a group of over 100 diseases characterized by the uncontrolled growth of cells, representing a significant challenge to global health. This work investigates the application of mathematical tools such as Ordinary Differential Equations (ODEs) and Optimal Control Theory to model the growth and treatment of cancerous tumors. Initially, concepts related to cancer and chemotherapy are presented, followed by definitions and key results from the aforementioned mathematical theories, which are then applied to classical tumor growth models, such as exponential, Gompertz, logistic, and generalized logistic models, as well as to a chemotherapy treatment model aimed at minimizing tumor density and the side effects caused by the drug. Additionally, we developed applications in the Python programming language, including a software with simulators that was used to perform simulations of the studied models.

Keywords: Mathematical Oncology. Mathematical Modeling. Applied Mathematics. Optimal Control Theory.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1 – Processo de Formação do Câncer.	17
Figura 2.2 – Liberação de células tumorais na fase final do desenvolvimento tumoral (Metástase).	19
Figura 3.1 – Representação geométrica da solução de um Problema de Cauchy.	22
Figura 3.2 – Esboço do comportamento geométrico dos elementos de \mathcal{C}	25
Figura 3.3 – A solução φ sai de qualquer compacto contido em Ω quando $x \rightarrow w_+$	37
Figura 4.1 – O gráfico à esquerda, em azul, é um exemplo de uma função contínua por partes. O gráfico à direita, em vermelho, não é, pois o valor da função em t^* não é igual ao limite lateral à esquerda ou à direita.	53
Figura 4.2 – O conjunto D_1 é convexo; o conjunto D_2 não é convexo.	54
Figura 4.3 – O gráfico de uma função côncava $f(t)$. A linha secante e as linhas tangentes para dois pontos t_1 e t_2 no intervalo $[a, b]$	56
Figura 4.4 – O controle ótimo u^* e o estado x^* (em azul) plotados juntos com u^ϵ e x^ϵ (tracejado vermelho).	59
Figura 4.5 – Estado ótimo e controle para os parâmetros da Tabela 4.1, considerando a variação de x_0 para 2.	79
Figura 4.6 – Estado ótimo e controle para os parâmetros da Tabela 4.2, considerando a variação de M_2 para 0, 5.	86
Figura 5.1 – Menu do software desenvolvido.	89
Figura 5.2 – Interface do Simulador 1.	91
Figura 5.3 – Evolução de $N(t)$ para diferentes valores de n_0 segundo o modelo exponencial.	92
Figura 5.4 – Simulação da solução de Gompertz para $n_0 = 0, 1$, $k = 1$, $t = 100$ e diferentes valores de r	95
Figura 5.5 – Simulação da solução do modelo logístico para $r = 0, 1$, $k = 1$, $t = 100$ e diferentes valores de n_0	99
Figura 5.6 – Simulação da solução do modelo logístico generalizado para $r = 0, 1$, $k = 1$, $t = 100$, $v = 2$ e diferentes valores de n_0	100
Figura 5.7 – Interface do Simulador 2.	101
Figura 5.8 – Simulação simultânea dos modelos de crescimento tumoral.	102
Figura 6.1 – Interface do Simulador 3.	107
Figura 6.2 – Simulação da densidade tumoral e da farmacocinética do medicamento para os parâmetros da Tabela 6.1, em comparação com uma dinâmica sem considerar tratamento ($u \equiv 0$).	108

Figura 6.3 – Simulação da densidade tumoral e da farmacocinética do medicamento com os parâmetros da Tabela 6.1, em comparação com os mesmos parâmetros, considerando $a = 10$	109
Figura 6.4 – Simulação da densidade tumoral e da farmacocinética do medicamento com os parâmetros da Tabela 6.1, em comparação com os mesmos parâmetros, considerando $a = 1$	110
Figura 6.5 – Simulação da densidade tumoral e da farmacocinética do medicamento com os parâmetros da Tabela 6.1, em comparação com os mesmos parâmetros, considerando $n_0 = 0,5$	111
Figura 6.6 – Simulação da densidade tumoral e da farmacocinética do medicamento com os parâmetros da Tabela 6.2, em comparação com os mesmos parâmetros, considerando $r = 0,5$	112
Figura 6.7 – Simulação da densidade tumoral e da farmacocinética do medicamento com os parâmetros da Tabela 6.3, em comparação com os mesmos parâmetros, considerando $\delta = 0,5$	113

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Comparação entre solução analítica e solução numérica do PC (3.14) utilizando método de Euler e passo 0,1.	45
Tabela 3.2 – Comparação entre solução analítica e solução numérica do PC (3.14) utilizando método de Euler e passo 0,01.	45
Tabela 3.3 – Constantes do método de Runge-Kutta na notação de Butcher.	46
Tabela 3.4 – Constantes do método de Euler melhorado na notação de Butcher.	48
Tabela 3.5 – Constantes para o método clássico de Runge-Kutta de quarta ordem na notação de Butcher.	48
Tabela 3.6 – Comparação entre solução analítica e solução numérica com o método RK4.	50
Tabela 4.1 – Parâmetros exemplo de controle ótimo 4.3.	79
Tabela 4.2 – Parâmetros para simulação do exemplo de controle limitado.	86
Tabela 5.1 – Parâmetros para comparação simultânea dos modelos de crescimento.	101
Tabela 6.1 – Parâmetros para as simulações iniciais do problema de controle ótimo.	108
Tabela 6.2 – Parâmetros do problema de controle ótimo, destinados a analisar a influência do parâmetro r	111
Tabela 6.3 – Parâmetros do problema de controle ótimo, utilizados para analisar a influência do parâmetro δ	113

LISTA DE SÍMBOLOS

\mathbb{N} Conjunto dos números naturais

\mathbb{R} Conjunto dos números reais

\mathbb{R}^n Espaço euclidiano de dimensão n

$\langle x, y \rangle$ Produto interno dos vetores x e y

$\|x\|$ Norma do vetor x

x' , \dot{x} Derivada da função x

$\frac{\partial}{\partial x}f$, f_x Derivada da função f em relação à variável x

∇f Gradiente da função f

SUMÁRIO

	Página
1	INTRODUÇÃO 14
2	Fundamentos Biológicos 16
2.1	O que é câncer? 16
2.1.1	Desenvolvimento do Câncer 17
2.2	Quimioterapia 19
3	Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) 21
3.1	Teorema de existência e unicidade 23
3.2	Tipos especiais de Equações Diferenciais Ordinárias de primeira ordem 37
3.2.1	Equações separáveis 38
3.2.2	Equações Diferenciais Lineares de Primeira Ordem 39
3.3	Métodos Numéricos 42
3.3.1	Método de Euler 43
3.3.2	Métodos de Runge-Kutta 46
4	Teoria de Controle Ótimo 52
4.1	Preliminares 53
4.2	Problema Básico e as Condições Necessárias 57
4.2.1	Princípio do Máximo de Pontryagin 63
4.2.2	Existência e unicidade 67
4.3	Termos de Payoff 70
4.4	Método Forward-Backward Sweep 74
4.5	Controles limitados 80
5	Modelos de Crescimento Tumoral 88
5.1	Modelo exponencial 89
5.2	Modelo de Gompertz 92
5.3	Modelo Logístico e Logístico Generalizado 96
5.4	Comparação dos Modelos de Crescimento Tumoral 100
6	Teoria do Controle Ótimo aplicada a quimioterapia 103
6.1	O Modelo 103
6.1.1	Caracterização do controle ótimo 104
6.2	Soluções Numéricas 106

7	Conclusão	115
	REFERÊNCIAS	115
	APÊNDICE A – LICENÇAS DE FIGURAS CRIADAS NO BI- ORENDER	118
	APÊNDICE B – ALGUNS RESULTADOS RELACIONADOS A ESPAÇOS MÉTRICOS	120
	APÊNDICE C – ALGUNS RESULTADOS RELACIONADOS A ANÁLISE E CÁLCULO	124

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer é um dos mais graves problemas de saúde pública no mundo e uma das principais causas de morte prematura em vários países. De acordo com Santos *et al.* (2023), estima-se que, para o triênio 2023-2025, ocorram 704 mil novos casos de câncer no Brasil. Na busca pela cura, pesquisas atuais têm se concentrado em aprimorar os métodos de diagnóstico e tratamento dessas doenças.

Conforme destacado por Rodrigues (2011), uma das áreas de pesquisa em destaque é a modelagem matemática do câncer, onde diversas ferramentas matemáticas têm sido aplicadas para desenvolver uma variedade de modelos matemáticos, que podem tanto ser usados para descrever o crescimento tumoral quanto oferecer informações para investigar estratégias de tratamento (Song *et al.*, 2022). Algumas ferramentas em destaque são as Equações Diferenciais e técnicas de otimização (Rodrigues, 2011).

Existem diversos métodos para o tratamento, porém todos os tratamentos, ao matarem células cancerígenas, também causam toxicidade às células saudáveis, levantando a questão natural de como os agentes terapêuticos devem ser administrados para equilibrar os benefícios terapêuticos com seus efeitos colaterais (Ledzewicz; Schättler, 2015). Para responder a essa questão fundamental, é necessário entender os processos pelos quais o câncer evolui e os efeitos do tratamento, de modo que as terapias possam ser administradas de maneira ótima, ou seja, da melhor forma possível. Desse modo questões como essa exigem um melhor entendimento quantitativo e analítico, sendo os modelos matemáticos uma ferramenta valiosa (Rodrigues, 2011).

Conforme Liu e Yang (2016), a Teoria de Controle Ótimo tem sido aplicada a Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) para aprimorar estratégias terapêuticas de tratamentos como quimioterapia, imunoterapia e terapia antiangiogênica, bem como suas combinações, visando à otimização dos protocolos terapêuticos.

Portanto, o presente trabalho apresenta uma pesquisa bibliográfica focada na aplicação de modelos matemáticos clássicos disponíveis na literatura, utilizando Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) e a Teoria de Controle Ótimo para a modelagem do crescimento e tratamento de tumores cancerígenos. No decorrer da pesquisa, foram desenvolvidas algumas ferramentas utilizando a linguagem de programação Python, que estão disponíveis em nosso repositório no GitHub (<https://github.com/Ojeffbarbosa/TCC>), que foram usadas para facilitar a realização de simulações dos modelos discutidos ao longo do texto.

O trabalho está estruturado da seguinte maneira: no Capítulo 2, discutimos os fundamentos biológicos do câncer e as particularidades da quimioterapia como modalidade de tratamento. O Capítulo 3 aborda as Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs), incluindo os principais teoremas, definições e métodos numéricos relevantes. No Capítulo

4, introduzimos a Teoria de Controle Ótimo, apresentando e analisando resultados dessa teoria. No Capítulo 5, exploramos modelos clássicos de crescimento tumoral descritos por EDOs, como os modelos exponencial, de Gompertz, logístico e logístico generalizado, complementados por simulações realizadas com os simuladores que desenvolvemos para investigar as características de cada modelo. O Capítulo 6 trata da aplicação da Teoria de Controle Ótimo em um modelo de quimioterapia, incluindo simulações numéricas que ilustram a abordagem. Por fim, a Conclusão resume os principais resultados e os desafios que ainda persistem na modelagem matemática aplicada à oncologia.

2 Fundamentos Biológicos

Neste capítulo, exploraremos os fundamentos biológicos essenciais para a compreensão do câncer e seu desenvolvimento.

2.1 O que é câncer?

Segundo o INCA (2020), a palavra câncer tem origem no grego karkínos, que significa caranguejo, e foi utilizada pela primeira vez por Hipócrates, conhecido como pai da medicina, que viveu entre 460 e 377 a.C. Essa não é uma doença recente, pois foi identificada em múmias egípcias, o que demonstra que já afetava a humanidade há mais de três mil anos antes de Cristo. Atualmente, câncer é o termo geral usado para designar um grupo de mais de 100 doenças, caracterizadas pelo crescimento desordenado de células que tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos (INCA, 2020).

De forma geral, as células normais formam os tecidos do corpo humano e possuem um ciclo de multiplicação contínuo e natural, a maioria dessas células cresce, multiplica-se e morre de forma organizada, no entanto, nem todas se comportam da mesma maneira. Algumas, como os neurônios, não se dividem, enquanto outras, como as células do tecido epitelial, realizam divisões rápidas e contínuas. Assim, o processo de proliferação celular nem sempre indica malignidade, podendo ser apenas uma resposta a necessidades específicas do organismo (INCA, 2020).

Portanto, o crescimento desordenado de células refere-se à proliferação incontrolável de células anormais, característica do câncer. Diferente das células normais, que seguem um ciclo de vida regulado e programado para morrer, as células cancerosas continuam a se multiplicar e a se espalhar para outras partes do corpo, resultando em sérios transtornos funcionais, e esse fenômeno é uma das principais características do câncer, conforme destacado pelo INCA (2020).

A seguir, apresentamos algumas definições relacionadas à biologia do câncer, extraídas de Rodrigues (2011):

1. **Câncer:** caracterizado pelo crescimento descontrolado de células, cuja causa está relacionada ao genótipo do indivíduo e/ou ao ambiente.
2. **Neoplasias:** referem-se a formações anormais de tecido resultantes de proliferação celular descontrolada, que podem ser benignas ou malignas.
3. **Tumor:** aumento do volume dos tecidos, que pode ou não ser provocado por uma proliferação neoplásica verdadeira.
4. **Tumor benigno:** tumor em que as células anormais permanecem contidas em uma única localização, apresentando uma fronteira bem definida com células normais.

5. **Tumor maligno:** tipo de tumor em que as células anormais se misturam com células normais, configurando o câncer.
6. **Células endoteliais:** células que formam o revestimento interior dos vasos sanguíneos, especialmente os capilares.

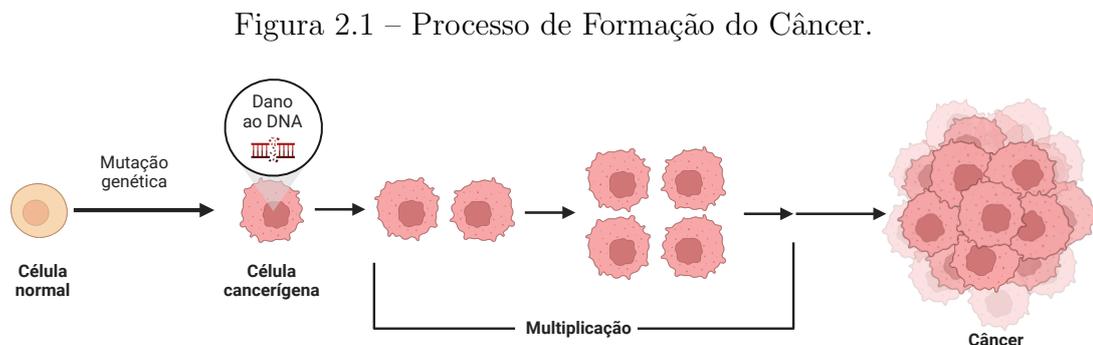
No crescimento não controlado de células, ocorre uma proliferação anormal e autônoma, que persiste de maneira excessiva mesmo após o fim dos estímulos iniciais. Esse comportamento caracteriza as neoplasias, que podem ser classificadas como benignas ou malignas, sendo as últimas comumente conhecidas como câncer (INCA, 2020).

As neoplasias benignas têm crescimento ordenado e geralmente lento, não invadindo os tecidos vizinhos, como, por exemplo, o lipoma, que se origina do tecido adiposo, o mioma, oriundo do tecido muscular liso, e o adenoma, um tumor benigno de glândulas. Em contraste, as neoplasias malignas exibem um alto grau de autonomia, podendo invadir tecidos próximos, o que torna o tratamento mais complexo e potencialmente fatal para o hospedeiro (INCA, 2020).

De acordo com Ledzewicz e Schättler (2015) na medicina, faz-se uma distinção ampla entre tumores sólidos, que formam uma massa bem definida, crescem em órgãos e podem ocorrer em quase qualquer lugar do corpo (por exemplo, rim, próstata etc.), e tumores líquidos, que ocorrem no sangue (por exemplo, leucemia, glioma, e mieloma). Os modelos matemáticos apresentados neste texto são aplicados comumente em tumores sólidos.

2.1.1 Desenvolvimento do Câncer

Segundo o INCA (2020) o câncer surge a partir de uma mutação genética, ou seja, de uma alteração no ácido desoxirribonucleico (DNA) da célula, que passa a receber instruções erradas para as suas atividades. As alterações podem ocorrer em genes especiais, denominados proto-oncogenes, que a princípio são inativos em células normais. Quando ativados, os proto-oncogenes tornam-se oncogenes, responsáveis por transformar as células normais em células cancerosas.



Fonte: Elaborado pelo autor utilizando BioRender.

As células que constituem os animais são formadas por três partes: a membrana celular, que é a parte mais externa; o citoplasma (o corpo da célula); e o núcleo, que contém os cromossomos, que, por sua vez, são compostos de genes. Os genes são arquivos que guardam e fornecem instruções para a organização das estruturas, formas e atividades das células no organismo. Toda a informação genética encontra-se inscrita nos genes, numa “memória química” conhecida como DNA. É através do DNA que os cromossomos passam as informações para o funcionamento da célula (INCA, 2020).

O processo de formação do câncer é chamado de carcinogênese ou oncogênese e, em geral, acontece lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa prolifere-se e dê origem a um tumor visível (INCA, 2020).

Sobre a ordem de grandeza das células tumorais, segundo as pesquisas de Rodrigues (2011) em trabalhos relacionados a esse contexto, sabe-se que um tumor é visível aos raios X quando possui 10^8 células e clinicamente palpável em humanos a partir de 10^9 células, o que equivale a aproximadamente 1 g, e que pessoas com a doença não sobrevivem após o tumor atingir cerca de 10^{12} células, ou seja, aproximadamente 1 kg.

Apresentamos uma breve descrição das principais fases de desenvolvimento de um tumor sólido baseado em Ledzewicz e Schättler (2015):

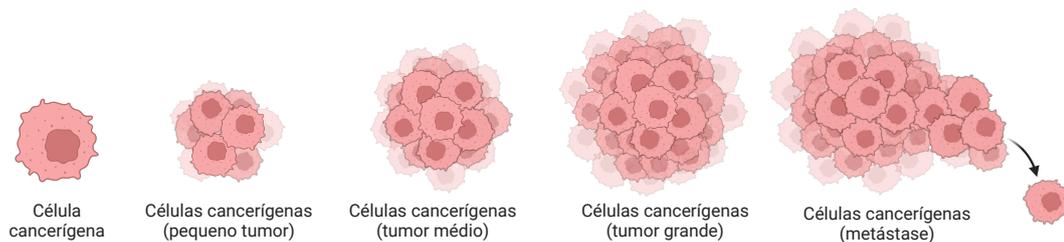
1. **Crescimento Avascular:** À medida que se desenvolve, o tumor necessita de um fornecimento constante de oxigênio e nutrientes para a duplicação celular. Inicialmente, esse suprimento é adequadamente fornecido pelo ambiente circundante por meio de difusão. Nessa fase, as células tumorais se multiplicam e formam uma massa compacta, geralmente com formato esférico, porém a medida que o tumor cresce, as células próximas ao centro começam a sofrer por falta de nutrientes, formando uma área de células mortas (núcleo necrótico). Esse crescimento é limitado pela quantidade de nutrientes que o ambiente pode oferecer, o que eventualmente leva o tumor a iniciar a próxima fase.
2. **Angiogênese¹ Tumoral:** Com o crescimento do tumor e a necessidade crescente de nutrientes, as células tumorais começam a liberar substâncias, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) ², que estimulam a formação de novos vasos sanguíneos ao redor do tumor. Esse processo, chamado de angiogênese, cria uma rede de vasos que supre o tumor com o oxigênio e nutrientes necessários para continuar crescendo. A angiogênese é essencial para o tumor se expandir além de um pequeno volume e, por isso, é alvo de terapias que buscam impedir esse fornecimento, limitando o crescimento tumoral ao bloquear a formação de novos vasos.

¹A angiogênese em si ocorre em vários processos fisiológicos, que não são necessariamente maléficos, como, por exemplo, a cicatrização de feridas.

²O fator de crescimento do endotélio vascular (VEFG) é uma proteína sinalizadora envolvida na angiogênese.

3. **Metástase:** Na fase final do desenvolvimento tumoral, o tumor atinge um tamanho e complexidade que permitem a liberação de células para outras partes do corpo (veja a Figura 2.2). Essas células desprendidas entram na corrente sanguínea e viajam até outros órgãos e partes do corpo onde podem se fixar e formar novos tumores. O tumor original é conhecido como tumor primário, enquanto os tumores formados em outros locais são chamados de tumores secundários ou metastáticos.

Figura 2.2 – Liberação de células tumorais na fase final do desenvolvimento tumoral (Metástase).



Fonte: Elaborado pelo autor utilizando BioRender.

Segundo Ledzewicz e Schättler (2015), o tratamento do câncer tem dois objetivos principais: curar a doença e aliviar os sintomas. Quando possível, o objetivo é eliminar completamente o tumor, o que é viável para alguns tipos de câncer. Por exemplo, no câncer de rim, a remoção do rim pode eliminar a doença se o tumor estiver encapsulado. Em casos onde a cura não é viável, o foco muda para controlar a doença, atrasar seu avanço ou mantê-la em níveis suportáveis, além de aliviar os sintomas. Para tipos de câncer com baixa taxa de cura, o foco é melhorar a qualidade de vida e as chances de sobrevivência, evitando toxicidades.

De acordo com o INCA (2022), o tratamento do câncer pode ser feito através de cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou transplante de medula óssea. Porém se o câncer se espalhou para outras partes do corpo, as chances de sobrevivência são muito reduzidas e as opções de tratamento são limitadas, com a quimioterapia permanecendo como a principal alternativa (Ledzewicz; Schättler, 2015).

A seguir, abordaremos os fundamentos relacionados ao tratamento quimioterápico.

2.2 Quimioterapia

De acordo com o INCA (2022), a quimioterapia é um tipo de tratamento que faz uso de medicamentos para o combate do câncer. Estes medicamentos se misturam com o sangue e são levados a todas as partes do corpo, destruindo as células doentes que estão formando o tumor e impedindo que se espalhem.

Segundo o INCA (2022), a quimioterapia pode ser administrada como:

1. **Via oral (pela boca):** São remédios em forma de comprimidos, cápsulas e líquidos, que você pode tomar em casa.
2. **Intravenosa (pela veia):** A medicação é aplicada na veia ou por meio de cateter (que é um tubo fino colocado na veia), na forma de injeções ou dentro do soro.
3. **Intramuscular (pelo músculo):** A medicação é aplicada por meio de injeções no músculo.
4. **Subcutânea (abaixo da pele):** A medicação é aplicada por meio de injeção no tecido gorduroso acima do músculo.
5. **Intratecal (pela espinha dorsal):** É pouco comum, sendo aplicada no líquido (líquido da espinha), administrada pelo médico, em uma sala própria ou no centro cirúrgico.
6. **Tópica (sobre a pele):** O medicamento, que pode ser líquido ou pomada, é aplicado na pele.

Embora os quimioterápicos sejam desenvolvidos com o objetivo principal de destruir células que se reproduzem rapidamente, sua ação não é seletiva. Assim, além de atacar as células tumorais, eles também afetam células normais de alta taxa de proliferação, como as da medula óssea e dos folículos pilosos³. Essa falta de seletividade resulta em efeitos colaterais da quimioterapia, incluindo queda de cabelo, diarreia, feridas na boca, náuseas, vômitos, anemia, entre outros (INCA, 2022).

³Os folículos pilosos são pequenas estruturas localizadas na pele, responsáveis pela formação e pelo crescimento dos cabelos.

3 Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs)

Em termos gerais, uma Equação Diferencial é uma equação que descreve uma relação entre uma função desconhecida, dependendo de uma ou várias variáveis, e suas derivadas até uma certa ordem. A ordem mais alta das derivadas da função desconhecida que estão envolvidas nesta equação é chamada de ordem da equação diferencial. Se a função desconhecida depende de várias variáveis, então a equação é chamada de Equação Diferencial Parcial (EDP), em contraste se a função desconhecida depende de uma única variável, a equação é denominada de Equação Diferencial Ordinária (EDO) (Barbu, 2016).

Historicamente, segundo Bassanezi e Ferreira Jr. (1988), o estudo de equações diferenciais surgiu da necessidade de descrever movimentos e fenômenos naturais, como a movimentação dos planetas, estudada por Johannes Kepler, a oscilação do pêndulo, entre outros fenômenos. A falta de uma teoria matemática adequada limitou essas investigações até o avanço do cálculo diferencial e integral no final do século XVII, com contribuições de Isaac Newton e Gottfried Wilhelm Leibniz, que possibilitaram a modelagem matemática de tais fenômenos.

A resolução explícita dessas equações foi inicialmente impulsionada por matemáticos como os irmãos Bernoulli e Leonhard Euler. Com o tempo, tornou-se evidente que nem todas as equações poderiam ser resolvidas dessa forma. Augustin-Louis Cauchy destacou-se ao demonstrar rigorosamente a existência de soluções para uma ampla classe de equações diferenciais (Bassanezi; Ferreira Jr., 1988).

Portanto, essa teoria se desenvolveu e consolidou como uma ferramenta essencial na modelagem de fenômenos físicos e naturais (Bassanezi; Ferreira Jr., 1988). Na biologia e na medicina, por exemplo, ela pode ser utilizada para modelar o crescimento de tumores, fornecendo informações importantes sobre o comportamento e a evolução das células cancerígenas ao longo do tempo.

Neste capítulo, serão apresentados resultados fundamentais das Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) de primeira ordem, com ênfase em definições, teoremas, métodos de resolução e métodos numéricos, esses resultados serão aplicados em modelos de crescimento tumoral posteriormente. A fundamentação teórica será baseada em referências como Fernandez-Cara (2023), Figueiredo e Neves (2018), Silva (2016) e Filho (2007), além de outras que serão mencionadas ao longo do texto.

Definição 3.1. Uma equação diferencial ordinária de primeira ordem é uma equação da forma

$$y' = \frac{dy}{dx} = f(x, y), \quad (3.1)$$

onde $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ é uma função definida em um conjunto aberto $\Omega \subset \mathbb{R}^2$.

Definição 3.2. Seja um intervalo $I \subset \mathbb{R}$ e $\varphi : I \rightarrow \mathbb{R}$ uma função dada. Dir-se-á que φ é uma solução em I para (3.1) se:

1. φ é diferenciável em I .
2. $(x, \varphi(x)) \in \Omega, \quad \forall x \in I$.
3. $\varphi'(x) = f(x, \varphi(x)), \quad \forall x \in I$.

Definição 3.3. Um Problema de Valor Inicial (PVI), também conhecido como Problema de Cauchy (PC), para (3.1) é um sistema que pode ser expresso na forma:

$$(PC) \quad \begin{cases} y' = f(x, y), \\ y(x_0) = y_0, \end{cases} \quad (3.2)$$

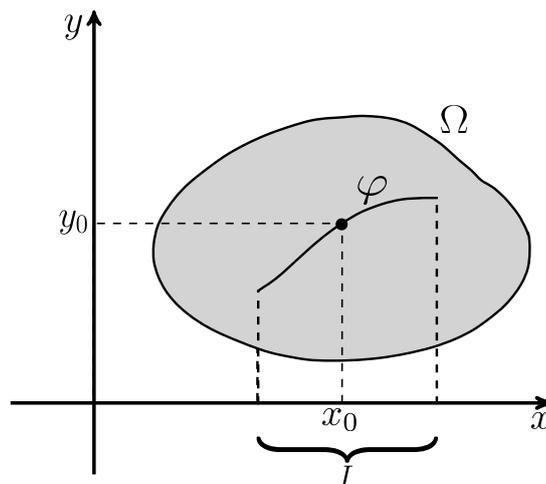
onde $(x_0, y_0) \in \Omega$.

A segunda igualdade em (3.2) representa a condição inicial, e o par (x_0, y_0) é denominado dado de Cauchy.

Definição 3.4. Sejam I um intervalo contendo x_0 e $\varphi : I \rightarrow \mathbb{R}$ uma função dada. Dizemos que φ é uma solução do PC (3.2) em I se, além de resolver a equação (3.1) em I , satisfizer a condição inicial $\varphi(x_0) = y_0$.

A representação geométrica da Definição 3.4 é ilustrada na Figura 3.1.

Figura 3.1 – Representação geométrica da solução de um Problema de Cauchy.



Fonte: Adaptado de Figueiredo e Neves (2018).

3.1 Teorema de existência e unicidade

Nesta seção, apresentamos e demonstramos um teorema fundamental que estabelece as condições suficientes para garantir a existência e unicidade da solução do Problema de Cauchy. A demonstração segue de forma análoga ao desenvolvimento apresentado por Figueiredo e Neves (2018) e Silva (2016). Para completá-la, utilizaremos alguns resultados sobre espaços métricos, os quais podem ser consultados no Apêndice A, baseados nos estudos de Lima (2020).

Teorema 3.1 (Existência e Unicidade). *Seja $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ uma função contínua definida num aberto Ω do plano (x, y) . Suponhamos que a derivada parcial com relação à segunda variável, $\frac{\partial f}{\partial y} : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$, seja contínua também. Então, para cada $(x_0, y_0) \in \Omega$, existe um intervalo aberto I contendo x_0 e uma única função diferencial $\varphi : I \rightarrow \mathbb{R}$, com $(x, \varphi(x)) \in \Omega$ para todo $x \in I$, que é uma solução do Problema de Cauchy (3.2).*

Antes de apresentarmos a demonstração do Teorema 3.1, vamos reescrever o PC (3.2) como um problema de resolução de uma equação integral, conforme descrito a seguir.

Lema 3.1. *Seja $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ uma função contínua definida num aberto Ω do plano (x, y) . Então, uma função diferenciável $\varphi : I \rightarrow \mathbb{R}$ é uma solução do PC (3.2) se, e somente se, é uma solução da equação integral*

$$y(x) = y_0 + \int_{x_0}^x f(s, y(s)) ds, \quad t \in I. \quad (3.3)$$

Demonstração. (\Rightarrow) Suponhamos que $\varphi(t)$ seja uma solução do Problema de Cauchy (3.2). Assim, temos a equação diferencial

$$\frac{d\varphi(x)}{dx} = f(x, \varphi) \quad (3.4)$$

com a condição inicial $\varphi(x_0) = \varphi_0$.

Integrando ambos os lados da equação (3.4) de x_0 a x e aplicando o Teorema Fundamental do Cálculo, obtemos:

$$\varphi(x) - \varphi(x_0) = \int_{x_0}^x f(s, \varphi(s)) ds,$$

o que pode ser reescrito como

$$\varphi(x) = \varphi_0 + \int_{x_0}^x f(s, \varphi(s)) ds.$$

Portanto, φ é uma solução da equação integral (3.3).

(\Leftarrow) Agora, suponhamos que $\varphi : I \rightarrow \mathbb{R}$ seja uma função contínua que é solução da

equação integral (3.3). Assim, podemos expressar $\varphi(x)$ como

$$\varphi(x) = \varphi_0 + \int_{x_0}^x f(s, \varphi(s)) ds. \quad (3.5)$$

Como f é contínua, pelo Teorema Fundamental do Cálculo, a integral $\int_{x_0}^x f(s, \varphi(s)) ds$ é derivável. Assim, temos

$$\left[\int_{x_0}^t f(s, \varphi(s)) ds \right]' = f(x, \varphi(x)).$$

Portanto, derivando ambos os lados de (3.5), obtemos

$$\begin{aligned} \varphi'(x) &= 0 + f(x, \varphi(x)) \\ \Rightarrow \varphi'(x) &= f(x, \varphi(x)). \end{aligned}$$

Além disso, considerando $\varphi(x_0) = \varphi_0$,

$$\begin{aligned} \varphi(x_0) &= \varphi_0 + \int_{x_0}^{x_0} f(s, \varphi(s)) ds \\ \Rightarrow \varphi(x_0) &= \varphi_0 + 0. \end{aligned}$$

Assim, concluímos que

$$\varphi(x_0) = \varphi_0.$$

Com isso, finalizamos a demonstração de que $\varphi(x)$ é uma solução do Problema de Cauchy (3.2). \square

Segundo o Lema 3.1, a resolução do Problema de Cauchy (3.2) é equivalente à solução da equação integral (3.3). Assim, nosso foco será a resolução da equação integral (3.3).

Dado $(x_0, y_0) \in \Omega$, tomemos $a, b > 0$ de modo que o retângulo

$$B = B(a, b, x_0, y_0) = \{(x, y) : |x - x_0| \leq a \text{ e } |y - y_0| \leq b\} \quad (3.6)$$

esteja contido em Ω . Como f é contínua e B é compacto (fechado e limitado), pelo Teorema de Weierstrass, f é limitada em B . Sejam

$$\begin{aligned} M &= \max\{|f(x, y)| : (x, y) \in B\}, \\ 0 < \bar{a} &\leq \min\left\{a, \frac{b}{M}\right\} \end{aligned}$$

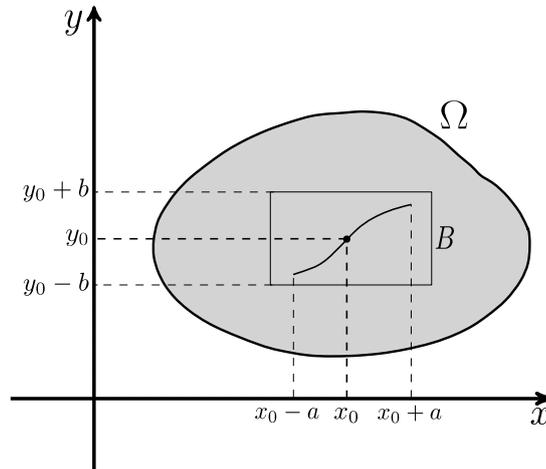
e

$$J_{\bar{a}} = [x_0 - \bar{a}, x_0 + \bar{a}]$$

sendo $J_{\bar{a}}$ o intervalo fechado.

Seja \mathcal{C} o conjunto de todas as funções $g : J_{\bar{a}} \rightarrow \mathbb{R}$ tais que $g(x_0) = y_0$ e $|g(x) - y_0| \leq b$. Geometricamente, o conjunto \mathcal{C} corresponde a todas as funções contidas em B cujos gráficos passam pelo ponto (x_0, y_0) (Veja a Figura 3.2).

Figura 3.2 – Esboço do comportamento geométrico dos elementos de \mathcal{C} .



Fonte: Adaptado de Figueiredo e Neves (2018).

Definimos em \mathcal{C} a seguinte métrica:

$$d(g_1, g_2) = \max\{|g_1(x) - g_2(x)| : x \in J_{\bar{a}}\}. \quad (3.7)$$

Precisamos verificar que a definição acima realmente configura uma métrica, isto é, que satisfaz as seguintes propriedades:

1. $d(g_1, g_2) \geq 0$, e $d(g_1, g_2) = 0$ se, e somente se, $g_1 = g_2$
2. $d(g_1, g_2) = d(g_2, g_1)$
3. $d(g_1, g_2) \leq d(g_1, g_3) + d(g_3, g_2)$.

Para a primeira propriedade, pela definição de módulo, temos $|g_1(t) - g_2(t)| \geq 0$, resultando em

$$d(g_1, g_2) \geq 0.$$

Além disso, se $d(g_1, g_2) = 0$, então $\max\{|g_1(x) - g_2(x)|\} = 0$, ou seja, $|g_1(x) - g_2(x)| = 0$. Portanto, se $g_1 \geq g_2$, temos:

$$|g_1(x) - g_2(x)| = 0 \Rightarrow g_1(x) - g_2(x) = 0 \Rightarrow g_1(x) = g_2(x).$$

Da mesma forma, se $g_1 < g_2$, temos:

$$|g_1(x) - g_2(x)| = 0 \Rightarrow -(g_1(x) - g_2(x)) = 0 \Rightarrow g_2(x) - g_1(x) = 0 \Rightarrow g_2(x) = g_1(x).$$

Assim, se $g_1(x) = g_2(x)$, então $g_1(x) - g_2(x) = 0$ implica que $|g_1(x) - g_2(x)| = 0$, resultando em $\max\{|g_1(x) - g_2(x)|\} = 0$, ou seja, $d(g_1, g_2) = 0$. Portanto, a primeira propriedade é satisfeita. Para verificar a segunda propriedade, utilizamos as propriedades do módulo. Para todo $x \in J_{\bar{a}}$, temos:

$$d(g_1, g_2) = \max\{|g_1(x) - g_2(x)|\} = \max\{1 \cdot |g_1(x) - g_2(x)|\} = \max\{|-1| \cdot |g_1(x) - g_2(x)|\}.$$

Portanto,

$$d(g_1, g_2) = \max\{|(-1)(g_1(x) - g_2(x))|\} = \max\{|g_2(x) - g_1(x)|\} = d(g_2, g_1).$$

Para a terceira propriedade, aplicamos a desigualdade triangular:

$$|g_1(x) - g_2(x)| = |g_1(x) - g_3(x) + g_3(x) - g_2(x)| \leq |g_1(x) - g_3(x)| + |g_3(x) - g_2(x)|.$$

Assim, obtemos:

$$\max |g_1(x) - g_2(x)| \leq \max |g_1(x) - g_3(x)| + \max |g_3(x) - g_2(x)|,$$

ou seja,

$$d(g_1, g_2) \leq d(g_1, g_3) + d(g_3, g_2).$$

Portanto, de fato, (3.7) é uma métrica. Assim, concluímos que \mathcal{C} é um espaço métrico.

Agora, devemos demonstrar que o espaço métrico \mathcal{C} é completo. Isto significa que toda sequência de Cauchy em \mathcal{C} converge para um elemento em \mathcal{C} . Nosso foco será a convergência uniforme de funções. Seja (g_n) uma sequência de Cauchy em \mathcal{C} . Cada função g_n está definida no intervalo $J_{\bar{a}}$ e assume valores em \mathbb{R} . Assim, (g_n) pode ser vista como uma sequência de funções reais. Como toda sequência de Cauchy de números reais converge, concluímos que (g_n) é convergente. Seja g o limite de g_n , ou seja, $g_n \rightarrow g$. Precisamos agora mostrar que $g \in \mathcal{C}$. Como (g_n) é uma sequência de Cauchy, dado qualquer $\lambda > 0$, existe $n_0 \in \mathbb{N}$ tal que, para todos $n, m \geq n_0$, temos:

$$d(g_n, g_m) < \lambda.$$

Em particular, fixando $m = n_0$, obtemos:

$$n \geq n_0 \implies d(g_n, g_{n_0}) < \lambda.$$

Isso mostra que a convergência na métrica d corresponde à convergência uniforme de funções. Portanto, a sequência g_n converge uniformemente para g . Além disso, cada g_n é uma função contínua, pois pertencem a \mathcal{C} , e como o limite uniforme de funções contínuas

é contínuo, segue que g também é contínua (1).

Agora, como cada $g_n \in \mathcal{C}$, temos $g_n(x_0) = y_0$. Sabemos que g_n converge uniformemente para g , e, ao tomar o limite quando $n \rightarrow \infty$, obtemos:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} g_n(x_0) = \lim_{n \rightarrow \infty} y_0,$$

ou seja,

$$g(x_0) = y_0. \quad (2)$$

Finalmente, como $|g_n(x) - y_0| \leq b$ e g_n converge uniformemente, temos:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} |g_n(x) - y_0| \leq \lim_{n \rightarrow \infty} b.$$

Logo,

$$|\lim_{n \rightarrow \infty} g_n(x) - \lim_{n \rightarrow \infty} y_0| \leq \lim_{n \rightarrow \infty} b,$$

ou seja,

$$|g(x) - y_0| \leq b. \quad (3)$$

A partir de (1), (2) e (3), concluimos que $g \in \mathcal{C}$, e assim \mathcal{C} é completo, como desejávamos demonstrar.

Agora, seja $g : I \rightarrow \mathbb{R}$ a função definida por (3.3), isto é,

$$y(t) = y_0 + \int_{x_0}^x f(s, y(s)) ds$$

Sendo f contínua em Ω , a mesma é também integrável e $\int_{x_0}^x f(s, y(s)) ds$ é contínua e y_0 constante também o é. Portanto $y(x)$ é contínua. Note ainda que $y(x_0) = y_0$. De fato,

$$y(x_0) = y_0 + \int_{x_0}^{x_0} f(s, y(s)) ds = y_0 + 0 = y_0$$

Além disso, de (3.3) temos,

$$y(x) - y_0 = \int_{x_0}^x f(s, y(s)) ds$$

Calculando o módulo em ambos os membros vem

$$|y(x) - y_0| = \left| \int_{x_0}^x f(s, y(s)) ds \right|$$

como f é contínua e integrável temos, por propriedades da integral

$$\left| \int_{x_0}^x f(s, y(s)) ds \right| \leq \int_{x_0}^x |f(s, y(s))| ds$$

Dado $x \in \mathbb{R}$, sabemos que $x \leq |x|$. Daí,

$$\int_{x_0}^x |f(s, y(s))| ds \leq \left| \int_{x_0}^x |f(s, y(s))| ds \right|$$

Mas, conforme definido anteriormente, $|f(s, y(s))| \leq M$ e então por propriedades da integral obtemos

$$\left| \int_{x_0}^x |f(s, y(s))| ds \right| \leq |M(x - x_0)| \leq M|x - x_0|$$

e mais, da definição de $J_{\bar{a}}$ resulta que $|x - x_0| \leq \bar{a}$. Logo,

$$\left| \int_{x_0}^x |f(s, y(s))| ds \right| \leq M\bar{a}$$

Por definição, $\bar{a} \leq \frac{b}{M}$. Então, $M\bar{a} \leq b$, isto é,

$$\left| \int_{x_0}^x |f(s, y(s))| ds \right| \leq b$$

ou melhor,

$$|y(t) - y_0| \leq b$$

Portanto, $y \in \mathcal{C}$.

Considere-se agora a função φ , definida no conjunto \mathcal{C} , que associa a cada elemento $z \in \mathcal{C}$ a função

$$\varphi(z) = g(x) = z_0 + \int_{x_0}^x f(s, z(s)) ds$$

Como $y \in \mathcal{C}$, segue que

$$\varphi(y) = y_0 + \int_{x_0}^x f(s, y(s)) ds$$

Comparando com a equação (3.3), concluímos que

$$\varphi(y) = y.$$

Além disso, mostramos acima que $y = g(x) \in \mathcal{C}$ ou seja, $\varphi(z) \in \mathcal{C}$ para todo $z \in \mathcal{C}$. Logo, podemos escrever $\varphi : \mathcal{C} \rightarrow \mathcal{C}$. A igualdade, $y = \varphi(y)$ indica que as soluções de (3.3) e, conseqüentemente, do PC (3.2) são os pontos fixos de φ .

A seguir, enunciaremos e demonstraremos o Teorema do Ponto Fixo de Banach que será de grande importancia para finalizarmos a prova do Teorema 3.1.

Lema 3.2 (Teorema do Ponto Fixo de Banach). *Seja (M, d) um espaço métrico completo e $\varphi : M \rightarrow M$ uma contração, ou seja, existe uma constante $0 \leq K < 1$ tal que:*

$$d(\varphi(x), \varphi(y)) \leq K \cdot d(x, y), \quad \forall x, y \in M.$$

Então, φ possui um único ponto fixo, ou seja, existe um único $a \in M$ tal que $\varphi(a) = a$.

Demonstração. Considere a sequência (x_n) em M e um elemento arbitrário $x_0 \in M$. Definimos a sequência como segue:

$$x_1 = \varphi(x_0), x_2 = \varphi(x_1), x_3 = \varphi(x_2), \dots, x_n = \varphi(x_{n-1}), x_{n+1} = \varphi(x_n), \dots$$

Admitimos, por enquanto, que a sequência (x_n) converge para um ponto $a \in M$, ou seja, $\lim_{n \rightarrow \infty} x_n = a$. Da continuidade de φ , temos:

$$\varphi(a) = \varphi\left(\lim_{n \rightarrow \infty} x_n\right) = \lim_{n \rightarrow \infty} \varphi(x_n)$$

Dado que $x_{n+1} = \varphi(x_n)$, podemos reescrever a expressão como:

$$\varphi(a) = \lim_{n \rightarrow \infty} \varphi(x_n) = \lim_{n \rightarrow \infty} x_{n+1}.$$

Como x_{n+1} é uma subsequência de (x_n) , a qual assumimos que converge para a , concluímos que x_{n+1} também converge para a (veja o apêndice A). Assim,

$$\varphi(a) = \lim_{n \rightarrow \infty} x_{n+1} = a,$$

o que implica que $\varphi(a) = a$. Portanto, a é um ponto fixo de f .

Agora, demonstramos que φ não admite dois pontos fixos distintos. Suponha que existam $a, b \in M$ tais que $\varphi(a) = a$ e $\varphi(b) = b$. Como φ é uma contração, existe uma constante K tal que $0 \leq K < 1$ e

$$d(\varphi(a), \varphi(b)) \leq K \cdot d(a, b).$$

Dado que $\varphi(a) = a$ e $\varphi(b) = b$, obtemos $d(\varphi(a), \varphi(b)) = d(a, b)$. Assim, temos:

$$d(a, b) \leq K \cdot d(a, b).$$

Rearranjando, obtemos

$$d(a, b) - K \cdot d(a, b) \leq 0.$$

O que implica

$$d(a, b) \cdot [1 - K] \leq 0. \tag{3.8}$$

Note que, uma vez que $K < 1$ e $0 \leq K$, a expressão $1 - K$ é positiva. Além disso, $d(a, b) \geq 0$ por definição de métrica. Para que a inequação (3.8) seja satisfeita, é necessário que $d(a, b) = 0$, o que implica que $a = b$ por propriedades de métrica. Portanto, φ possui um único ponto fixo.

Resta demonstrar que a sequência (x_n) é uma sequência de Cauchy em M . Para isso,

precisamos mostrar que, para todo $\epsilon > 0$, existe um $n_0 \in \mathbb{N}$ tal que:

$$d(x_n, x_m) < \epsilon, \quad \forall m, n > n_0.$$

Considerando os primeiros termos da sequência e a propriedade de contração de φ , temos

$$d(x_1, x_2) = d(\varphi(x_0), \varphi(x_1)) \leq K \cdot d(x_0, x_1),$$

$$d(x_2, x_3) = d(\varphi(x_1), \varphi(x_2)) \leq K \cdot d(x_1, x_2) \leq K^2 \cdot d(x_0, x_1).$$

De forma geral, podemos estabelecer

$$d(x_n, x_{n+1}) \leq K^n \cdot d(x_0, x_1) \quad \forall n \in \mathbb{N}.$$

Podemos provar a expressão acima usando indução, é isso que faremos a seguir.

Base da indução: Para $n = 1$, temos

$$d(x_1, x_2) \leq K \cdot d(x_0, x_1),$$

o que é verdadeiro.

Hipótese de indução: Suponha que a afirmação seja verdadeira para algum $n \geq 1$, isto é, que $d(x_n, x_{n+1}) \leq K^n \cdot d(x_0, x_1)$.

Passo da indução: Precisamos mostrar que a afirmação vale para $n + 1$:

$$d(x_{n+1}, x_{n+2}) = d(\varphi(x_n), \varphi(x_{n+1})) \leq K \cdot d(x_n, x_{n+1}) \leq K \cdot K^n \cdot d(x_0, x_1) = K^{n+1} \cdot d(x_0, x_1).$$

Assim, por indução,

$$d(x_n, x_{n+1}) \leq K^n \cdot d(x_0, x_1) \quad \forall n \in \mathbb{N}. \quad (3.9)$$

Agora, para $m > n$, podemos escrever $m = n + p$ para algum $p \in \mathbb{N}$. Então, pela desigualdade triangular, temos:

$$d(x_n, x_m) = d(x_n, x_{n+p}) \leq d(x_n, x_{n+1}) + d(x_{n+1}, x_{n+2}) + d(x_{n+2}, x_{n+3}) + \dots + d(x_{n+p-1}, x_{n+p}).$$

Utilizando a desigualdade anterior e a expressão (3.9) para cada termo, obtemos:

$$d(x_n, x_m) \leq K^n \cdot d(x_0, x_1) + K^{n+1} \cdot d(x_0, x_1) + K^{n+2} \cdot d(x_0, x_1) + \dots + K^{n+p-1} \cdot d(x_0, x_1).$$

Reorganizando,

$$d(x_n, x_m) \leq [K^n + K^{n+1} + K^{n+2} + \dots + K^{n+p-1}] \cdot d(x_0, x_1),$$

ou ainda,

$$d(x_n, x_m) \leq K^n \cdot [1 + K + K^2 + \dots + K^{p-1}] \cdot d(x_0, x_1).$$

Observe que $[1 + K + K^2 + \dots + K^{p-1}]$ representa a soma de uma progressão geométrica, e como $|K| < 1$, então essa soma pode ser representada como $\frac{1}{1-K}$, o que implica

$$d(x_n, x_m) \leq K^n \cdot \frac{1}{1-K} \cdot d(x_0, x_1).$$

Portanto, temos

$$d(x_n, x_m) \leq K^n \cdot \frac{d(x_0, x_1)}{1-K}.$$

Como $0 \leq K < 1$, sabemos que $\lim_{n \rightarrow \infty} K^n = 0$. Assim, dado $\epsilon > 0$, existe $n_0 \in \mathbb{N}$ tal que se $n > n_0$, então

$$|K^n - 0| = |K^n| < \left[\frac{1-K}{d(x_0, x_1)} \right] \epsilon.$$

Portanto, para todo $m, n > n_0$, se $m > n$, temos

$$d(x_n, x_m) \leq K^n \cdot \left[\frac{d(x_0, x_1)}{1-K} \right] \leq \left[\frac{1-K}{d(x_0, x_1)} \right] \epsilon \cdot \left[\frac{d(x_0, x_1)}{1-K} \right] = \epsilon,$$

o que implica

$$d(x_n, x_m) \leq \epsilon,$$

concluindo que (x_n) é uma sequência de Cauchy, o que completa a demonstração. \square

Para aplicar o Teorema do Ponto Fixo de Banach ao problema em questão, ainda precisamos demonstrar que a função φ é uma contração.

Dados $g_1(x), g_2(x) \in \mathcal{C}$, temos as expressões

$$\varphi(g_1)(x) = y_0 + \int_{x_0}^x f(s, g_1(s)) ds$$

e

$$\varphi(g_2)(x) = y_0 + \int_{x_0}^x f(s, g_2(s)) ds.$$

Logo,

$$\begin{aligned} \varphi(g_1)(x) - \varphi(g_2)(x) &= \int_{x_0}^x f(s, g_1(s)) ds - \int_{x_0}^x f(s, g_2(s)) ds \\ &= \int_{x_0}^x [f(s, g_1(s)) - f(s, g_2(s))] ds, \end{aligned}$$

e, portanto,

$$|\varphi(g_1)(x) - \varphi(g_2)(x)| = \left| \int_{x_0}^x [f(s, g_1(s)) - f(s, g_2(s))] ds \right|. \quad (3.10)$$

Vamos agora estimar o segundo membro de (3.10). Para isso, utilizaremos o seguinte resultado.

Lema 3.3. *Seja $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ uma função contínua definida em um aberto Ω do plano (x, y) , tal que sua derivada parcial $f_y : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ também seja contínua. Dado um subconjunto limitado $\Omega_0 \subset \overline{\Omega_0} \subset \Omega$, existe uma constante $K > 0$ tal que*

$$|f(x, y_1) - f(x, y_2)| \leq K|y_1 - y_2|$$

para quaisquer $(x, y_1), (x, y_2) \in \overline{\Omega_0}$.

Demonstração. Seja $\delta \leq \text{dist}(\overline{\Omega_0}, \partial\Omega)$, onde $\partial\Omega$ representa a fronteira de Ω , e designaremos por $\Omega_\delta = \{(x, y) \in \Omega : \text{dist}((x, y), \overline{\Omega_0}) < \frac{\delta}{2}\}$ uma $\frac{\delta}{2}$ -vizinhança de $\overline{\Omega_0}$. Sejam $(x, y_1), (x, y_2) \in \overline{\Omega_0}$, com $|y_1 - y_2| < \delta$, o segmento $[x, \lambda y_1 + (1 - \lambda)y_2]$, $0 \leq \lambda \leq 1$, está contido em Ω_δ .

Portanto pelo Teorema do Valor Médio,

$$f_y(x, c) = \frac{f(x, y_1) - f(x, y_2)}{y_1 - y_2}, \quad \text{com } y_1 > y_2.$$

onde c pertence ao segmento descrito acima. Assim,

$$f(x, y_1) - f(x, y_2) = f_y(x, c)(y_1 - y_2),$$

o que implica

$$|f(x, y_1) - f(x, y_2)| = |f_y(x, c)||y_1 - y_2|.$$

Como $\overline{\Omega_0}$ é compacto e f_y é contínua, pelo Teorema de Weierstrass, f_y é limitada em $\overline{\Omega_0}$. Seja

$$M_1 = \max\{|f_y(x, y)| : (x, y) \in \overline{\Omega_0}\}.$$

Logo, temos

$$|f_y(x, c)| \leq M_1,$$

e, portanto,

$$|f(x, y_1) - f(x, y_2)| \leq M_1|y_1 - y_2|.$$

Agora, consideremos o caso em que $|y_1 - y_2| \geq \delta$. Pela desigualdade triangular, temos

$$|f(x, y_1) - f(x, y_2)| \leq |f(x, y_1)| + |f(x, y_2)|.$$

Como $|f(x, y)| \leq M$ para todo $(x, y) \in \overline{\Omega_0}$, segue que

$$|f(x, y_1) - f(x, y_2)| \leq 2M.$$

Note que

$$2M = 2M \frac{|y_1 - y_2|}{|y_1 - y_2|} = 2M \frac{1}{|y_1 - y_2|} |y_1 - y_2|,$$

e, como $|y_1 - y_2| \geq \delta$,

$$\frac{1}{|y_1 - y_2|} \leq \frac{1}{\delta},$$

daí,

$$2M \leq 2M \frac{1}{\delta} |y_1 - y_2|,$$

ou seja,

$$|f(x, y_1) - f(x, y_2)| \leq \frac{2M}{\delta} |y_1 - y_2|.$$

Portanto, o lema está demonstrado com $K = \max\{M_1, \frac{2M}{\delta}\}$. \square

Retomemos agora a estimativa em (3.10). Utilizando as propriedades da integral, obtemos

$$\left| \int_{x_0}^x [f(s, g_1(s)) - f(s, g_2(s))] ds \right| \leq \int_{x_0}^x |f(s, g_1(s)) - f(s, g_2(s))| ds.$$

Como f é uma função contínua definida em Ω , um aberto do plano (x, y) e, f_y também é contínua, temos pelo Lema 3.1, sabemos que existe uma constante K tal que

$$|f(s, g_1(s)) - f(s, g_2(s))| \leq K |g_1(s) - g_2(s)|$$

por propriedades da integral e visto que $|g_1(s) - g_2(s)| \leq d(g_1, g_2)$ segue,

$$\begin{aligned} \left| \int_{x_0}^x |f(s, g_1(s)) - f(s, g_2(s))| ds \right| &\leq K \int_{x_0}^x |g_1(s) - g_2(s)| ds \leq K \int_{x_0}^x d(g_1, g_2) ds \\ &= K d(g_1, g_2) \int_{x_0}^x ds \leq K d(g_1, g_2) (x - x_0) \leq K d(g_1, g_2) |x - x_0| \end{aligned}$$

como $x \in J_{\bar{a}}$, $|x - x_0| \leq \bar{a}$. Logo,

$$\left| \int_{x_0}^x [f(s, g_1(s)) - f(s, g_2(s))] ds \right| \leq K \bar{a} d(g_1, g_2)$$

ou melhor,

$$|\varphi(g_1)(x) - \varphi(g_2)(x)| \leq K \bar{a} d(g_1, g_2).$$

Para que φ seja uma contração, é necessário que $K\bar{a} < 1$. Portanto, basta escolher $\bar{a} < \frac{1}{K}$. Como já verificamos que φ é uma contração, podemos concluir, pelo Teorema do Ponto Fixo de Banach, que existe um único ponto fixo de φ em \mathcal{C} . Em outras palavras, existe uma solução única para o Problema de Cauchy (PC) (3.2) que está definida no intervalo $I = (x_0 - \bar{a}, x_0 + \bar{a})$. \square

Observação 3.1. *Demonstramos anteriormente a existência e unicidade de uma solução para o problema de valor inicial (3.2) definido em um determinado intervalo $I = (x_0 - \bar{a}, x_0 + \bar{a})$. Vale ressaltar que o valor de a depende da função f e da distância do ponto (x_0, y_0) em relação à fronteira $\partial\Omega$ do conjunto Ω . Portanto, o próximo resultado é de grande relevância.*

Lema 3.4. *Se $\mathcal{K} \in \mathcal{C}$ é compacto, então um mesmo \bar{a} pode ser escolhido de modo a servir para todas as condições iniciais $(x_0, y_0) \in \mathcal{K}$.*

Demonstração. Consideremos uma δ -vizinhança \mathcal{K}_δ de \mathcal{K} tal que

$$\mathcal{K} \subset \mathcal{K}_\delta \subset \overline{\mathcal{K}_\delta}.$$

Como \mathcal{K} é um conjunto compacto e, portanto, limitado, podemos escolher um δ de forma que \mathcal{K}_δ também seja limitado. Além disso, a escolha pode ser feita de modo que $\overline{\mathcal{K}_\delta}$ seja também um conjunto limitado. Tomemos, então, um δ que satisfaça essas condições. Pelo Teorema de Weierstrass, a função f é limitada em $\overline{\mathcal{K}_\delta}$. Definimos

$$M = \max\{|f(x, y)| : (x, y) \in \overline{\mathcal{K}_\delta}\}.$$

Note que podemos escolher a e b de modo que o retângulo B esteja sempre contido em $\overline{\mathcal{K}_\delta}$ para qualquer $(x_0, y_0) \in \mathcal{K}$. Em outras palavras, estamos tomando a e b fixos, os quais servirão para qualquer condição inicial. Como \bar{a} depende de a e b , ao fixar estes, temos também um \bar{a} fixo que serve para todo $(x_0, y_0) \in \mathcal{K}$. Portanto, seja K a constante dada pelo Lema 3.3 com $\Omega_0 = \mathcal{K}_\delta$. Escolhemos

$$\bar{a} < \min\left\{a, \frac{b}{M}, \frac{1}{K}\right\},$$

o que completa a demonstração. □

Lema 3.5. *Sejam $\varphi_1(x)$ e $\varphi_2(x)$ soluções do PC (3.2) definidas em intervalos abertos contendo x_0 , I_1 e I_2 respectivamente. Então, $\varphi_1(x)$ e $\varphi_2(x)$ coincidem em $I_1 \cap I_2$.*

Demonstração. Primeiramente, observamos que o conjunto $\tilde{I} := I_1 \cap I_2$ é aberto, uma vez que é a interseção de dois conjuntos abertos. Agora, consideremos o subconjunto J de \tilde{I} definido como

$$J = \{x \in \tilde{I} : \varphi_1(x) = \varphi_2(x)\}.$$

Nosso objetivo é demonstrar que $J = \tilde{I}$. Inicialmente, notamos que J não é vazio, pois temos $\varphi_1(x_0) = y_0$ e $\varphi_2(x_0) = y_0$ para uma solução comum y_0 , o que implica que $\varphi_1(x_0) = \varphi_2(x_0)$. Assim, $x_0 \in J$. Agora, para qualquer $x \in J$, temos $\varphi_1(x) = \varphi_2(x)$, ou seja,

$\varphi_1(x) - \varphi_2(x) = 0$. Consideremos uma sequência de pontos $(x_k) \subset J$ tal que

$$\lim_{k \rightarrow \infty} x_k = z.$$

Definimos a função $h(x)$ como

$$h(x) = \varphi_1(x) - \varphi_2(x).$$

Como $h(x) = 0$ para $x \in J$, então $h(x_k) = 0$ para todos k . Ao tomarmos o limite conforme k tende ao infinito em ambos os lados da equação, e usando a continuidade de $h(x)$, temos

$$\lim_{k \rightarrow \infty} h(x_k) = \lim_{k \rightarrow \infty} 0,$$

ou seja,

$$h\left(\lim_{k \rightarrow \infty} x_k\right) = 0.$$

Portanto,

$$h(z) = 0,$$

o que implica que

$$\varphi_1(z) - \varphi_2(z) = 0 \Rightarrow \varphi_1(z) = \varphi_2(z).$$

Dessa forma, concluímos que $z \in J$, demonstrando que J é um conjunto fechado. Como J é um intervalo que contém x_0 e onde a solução do Problema de Cauchy (PC) (3.2) está definida, pela aplicação do Teorema 3.1, J também é aberto. Por definição, $J \subset \tilde{I}$, e dado que \tilde{I} é um intervalo (e, portanto, um conjunto conexo), os únicos subconjuntos de \tilde{I} que são simultaneamente abertos e fechados são o conjunto vazio e o próprio \tilde{I} . Assim, temos as duas possibilidades:

$$J = \emptyset \quad \text{ou} \quad J = \tilde{I}.$$

Entretanto, $J \neq \emptyset$ já que $x_0 \in J$. Portanto, podemos concluir que $J = \tilde{I}$. Assim, estabelecemos que o conjunto onde φ_1 e φ_2 coincidem é exatamente a interseção de I_1 e I_2 . \square

Teorema 3.2. *Sob as mesmas condições do Teorema 3.1, toda solução do PC (3.2) pode ser estendida a um intervalo maximal, o qual é aberto.*

Demonstração. Consideremos o conjunto de todas as soluções φ_i do Problema de Cauchy (3.2) definidas em intervalos abertos I_i que contém x_0 . Seja $I = \bigcup I_i$ e definamos φ como a função dada por: para $x \in I$, como $x \in I_i$ para algum i , temos

$$\varphi(x) = \varphi_i(x).$$

O Lema 3.5 garante que a função φ está bem definida. Para verificar isso, consideremos φ_1 e φ_2 como soluções do problema 3.2 definidas em abertos I_1 e I_2 , respectivamente, que contêm x_0 . Se $x \in I_1 \cap I_2$, então x também pertence a I . Assim, temos $\varphi(x) = \varphi_1(x)$ porque $x \in I_1$. Como $x \in I_2$, então $\varphi(x) = \varphi_2(x)$. Isso implicaria que φ não seria uma função, já que um mesmo valor do domínio teria duas imagens diferentes. Contudo, o Lema 3.5 nos assegura que, para $x \in I_1 \cap I_2$, temos $\varphi_1(x) = \varphi_2(x)$, eliminando assim essa contradição e garantindo que φ está bem definida. Além disso, note que φ é solução da equação (3.2) pois cada φ_i o é e I é aberto por ser a união de abertos. Para simplificar a notação, representaremos I como $I = (w_-, w_+)$. Agora, vamos demonstrar que I é um intervalo maximal, ou seja, não existe um intervalo contendo I onde o PC (3.2) tenha uma solução $\tilde{\varphi}$.

Suponhamos que tal intervalo exista. Este intervalo deve conter pelo menos uma das extremidades de I , digamos w_+ (podendo, inclusive, conter ambas as extremidades). Segundo o Teorema 3.1, a solução do problema

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

$$y(w_+) = \tilde{\varphi}(w_+)$$

existe em um intervalo $(w_+ - \bar{a}, w_+ + \bar{a})$. Agora, consideremos a função $\hat{\varphi}$ definida no intervalo $\hat{I} = (w_-, w_+ + \bar{a})$ da seguinte forma:

$$\hat{\varphi}(x) = \begin{cases} \varphi(x) & \text{para } x \in (w_-, w_+) \\ \tilde{\varphi}(x) & \text{para } x \in [w_+, w_+ + \bar{a}) \end{cases}$$

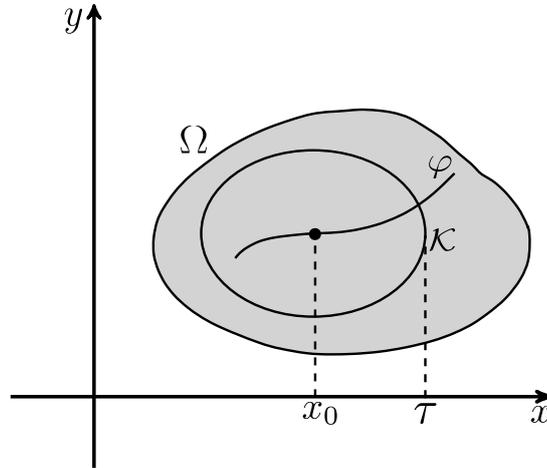
Observe que $\hat{I} \supset I$ e que $\hat{\varphi}$ é uma solução do Problema de Cauchy, uma vez que $\varphi(x)$ é solução em (w_-, w_+) e $\tilde{\varphi}$ é solução em $(w_+ - \bar{a}, w_+ + \bar{a}) \supset [w_+, w_+ + \bar{a})$. Portanto, $\hat{\varphi}$ é uma solução da equação (3.2) definida em \hat{I} . Como I é a união de todos os intervalos abertos contendo x_0 onde o Problema de Cauchy tem solução, concluímos que $\hat{I} \subset I$. No entanto, isso implica que $\hat{I} = I$, o que leva a uma contradição, pois temos $(w_-, w_+) = I \neq \hat{I} = (w_-, w_+ + \bar{a})$, uma vez que \bar{a} é definido no Teorema 3.1 como sendo maior que zero. \square

Uma das principais contribuições do teorema demonstrado é a possibilidade de estender a solução, cuja existência é garantida localmente pelo Teorema 3.1, a um intervalo de definição maior. O próximo resultado estabelece que, para uma solução φ do Problema de Cauchy, $(x, \varphi(x))$ se aproxima da fronteira de Ω quando x se aproxima dos extremos do intervalo maximal. Isso significa que a solução sai de qualquer compacto contido em Ω à medida que x tende aos extremos do intervalo maximal.

Teorema 3.3. *Se $\varphi(x)$ é solução do problema de valor inicial (3.2), com intervalo maximal $I = (w_-, w_+)$, então $(x, \varphi(x)) \rightarrow \partial\Omega$ quando $x \rightarrow w_+$ (o mesmo vale para $x \rightarrow w_-$),*

isto é, dado $\mathcal{K} \subset \Omega$ compacto, existe $\tau < w_+$ tal que $(x, \varphi(x)) \notin \mathcal{K}$ para $x \in (\tau, w_+)$.

Figura 3.3 – A solução φ sai de qualquer compacto contido em Ω quando $x \rightarrow w_+$.



Fonte: Adaptado de Silva (2016).

Demonstração. Primeiramente, consideremos o caso em que $w_+ = +\infty$. Seja \mathcal{K} um conjunto compacto em Ω , e definamos

$$\tau = \sup_{(x,y) \in \mathcal{K}} (x, y).$$

Dessa forma, $(x, \varphi(x)) \notin \mathcal{K}$ se $x > \tau$.

Agora, consideremos o caso em que $w_+ < +\infty$. Dado \mathcal{K} compacto em Ω , pelo Lema 3.4, podemos escolher um raio \bar{a} que é aplicável a todas as condições iniciais em \mathcal{K} . Se $(x_0, \varphi(x_0)) \in \mathcal{K}$, então φ está definida no intervalo $(x_0 - \bar{a}, x_0 + \bar{a})$.

Definamos $\tau = w_+ - \bar{a}$. Suponhamos que $x_0 \in (\tau, w_+)$ e que $(x_0, \varphi(x_0)) \in \mathcal{K}$. Nesse caso, sabemos que φ está definida em $(x_0 - \bar{a}, x_0 + \bar{a})$ e que $x_0 > \tau$, ou seja,

$$x_0 > w_+ - \bar{a} \implies x_0 + \bar{a} > w_+.$$

Assim, φ se torna uma solução do Problema de Cauchy (3.2) definida em um intervalo que contém I , o que contraria a definição de I como um intervalo maximal. Portanto, se $x_0 \in (\tau, w_+)$, devemos ter que $(x_0, \varphi(x_0)) \notin \mathcal{K}$. \square

3.2 Tipos especiais de Equações Diferenciais Ordinárias de primeira ordem

Nesta seção, exploraremos de maneira introdutória alguns tipos de EDOs de primeira ordem que podem ser resolvidas analiticamente.

3.2.1 Equações separáveis

Equações diferenciais da forma

$$\frac{dy}{dx} = \frac{f(x)}{g(y)}, \quad g(y) \neq 0 \quad (3.11)$$

onde f e g são funções contínuas em intervalos abertos $f : (a, b) \rightarrow \mathbb{R}$, $g : (c, d) \rightarrow \mathbb{R}$ são chamadas de equações separáveis. Da equação (3.11) segue

$$g(y) \frac{dy}{dx} = f(x) \quad (3.12)$$

ou melhor

$$g(y)dy = f(x)dx$$

Esta última igualdade justifica a nomenclatura separáveis pois, como é notório, a equação (3.11) foi reescrita de tal forma que as variáveis y e x , com suas respectivas diferenciais, foram separadas pelo sinal de igualdade.

Seja $y(x)$ uma solução e G uma primitiva de g , ou seja

$$\frac{dG(y)}{dy} = g(y)$$

substituindo $g(y)$ em (3.12) temos

$$\frac{dG(y)}{dy} \cdot \frac{dy}{dx} = f(x)$$

portanto, pela Regra da cadeia

$$\frac{dG(y(x))}{dx} = \frac{d(G(y))}{dy} \cdot \frac{dy}{dx}$$

logo,

$$\frac{d}{dx}G(y(x)) = f(x)$$

e integrando ambos os membros com relação a x obtemos

$$G(y(x)) = F(x) + C \quad (3.13)$$

onde F é uma primitiva de f e C é uma constante de integração. Como $G'(y) = g(y)$ e $g(y) \neq 0$, da continuidade de g , a solução da equação (3.13) é dada por

$$y(t) = G^{-1}(F(x) + C),$$

onde a existência de G^{-1} é garantida pelo Teorema da Função Inversa. Além disso, a equação (3.13) é equivalente a:

$$\int g(y)dx = \int f(x)dx + C.$$

Portanto, é possível resolver equações diferenciais separáveis separando as variáveis e integrando ambos os lados com respeito às variáveis correspondentes. Vamos ver um exemplo de como resolver uma equação desse tipo, considerando uma condição inicial.

Exemplo 3.1. Considere o seguinte Problema de Cauchy:

$$\begin{cases} \frac{dy}{dx} = \frac{1}{2}y, \\ y(0) = 1, \end{cases} \quad (3.14)$$

com $x \geq 0$ e $y > 0$. Note que a equação é separável, aqui, temos $g(y) = \frac{1}{y}$ e $f(x) = \frac{1}{2}$. A equação pode ser reescrita como:

$$\frac{1}{y} dy = \frac{1}{2} dx.$$

Integrando ambos os lados, segue que

$$\ln(y) = \frac{1}{2}x + c_1,$$

ou, de forma equivalente,

$$y(x) = Ce^{\frac{1}{2}x},$$

onde $C = e^{c_1}$. Substituindo a condição inicial $y(0) = 1$, temos

$$y(0) = 1 = Ce^0 \implies C = 1.$$

Portanto, a solução analítica é dada por

$$y(x) = e^{0.5x}.$$

3.2.2 Equações Diferenciais Lineares de Primeira Ordem

Uma equação diferencial linear de primeira ordem tem a forma geral:

$$\frac{dy}{dx} + p(x)y = q(x), \quad (3.15)$$

onde $p : (a, b) \rightarrow \mathbb{R}$ e $q : (a, b) \rightarrow \mathbb{R}$ são funções reais contínuas definidas em um intervalo aberto (a, b) . Note que o lado esquerdo da equação (3.15) se assemelha a uma derivada de um produto de funções, e caso fosse possível reescrever dessa forma, poderíamos resolver a equação facilmente via integração. Para isso, buscamos uma função auxiliar $\mu(x)$, tal que,

ao multiplicarmos toda a equação (3.15) por $\mu(x)$, possamos transformar o lado esquerdo em uma derivada do produto.

Multiplicando (3.15) por $\mu(x)$, obtemos:

$$\mu(x) \frac{dy}{dx} + \mu(x)p(x)y = \mu(x)q(x). \quad (3.16)$$

Nosso objetivo é escolher $\mu(x)$ de forma que o lado esquerdo seja a derivada do produto $\mu(x)y(x)$. Sabemos que

$$\frac{d}{dx}[\mu(x)y(x)] = \frac{d\mu}{dx}y(x) + \mu(x)\frac{dy}{dx}.$$

Portanto, para que isso seja válido, devemos ter

$$\frac{d\mu}{dx} = \mu(x)p(x),$$

o que resulta na equação

$$\frac{\frac{d\mu}{dx}}{\mu(x)} = p(x) \Rightarrow \frac{d}{dx}(\ln |\mu(x)|) = p(x).$$

Como $\mu(x)$ é um fator multiplicativo, podemos assumir, sem perda de generalidade, que $\mu(x) > 0$. Logo, a equação se simplifica para

$$\frac{d}{dx}(\ln \mu(x)) = p(x).$$

Integrando ambos os lados com respeito a x , temos

$$\ln \mu(x) = \int p(x) dx + C_1.$$

Aplicando a exponencial dos dois lados, obtemos

$$\mu(x) = e^{C_1} e^{\int p(x) dx}.$$

Podemos considerar o termo $e^{C_1} = 1$, uma vez que $\mu(x)$ é multiplicativo e, portanto, poderíamos dividir toda a equação (3.16) por essa constante que é diferente de zero, o que não afetaria o resultado final. Assim, temos

$$\mu(x) = e^{\int p(x) dx}.$$

Essa expressão μ é conhecida como fator integrante. Agora, utilizando esse fator inte-

grante, podemos reescrever a equação (3.16) da seguinte forma

$$\frac{d}{dx}[\mu(x)y(x)] = \mu(x)q(x). \quad (3.17)$$

Integrando ambos os lados, temos

$$\mu(x)y(x) = \int \mu(x)q(x) dx + C_2.$$

Finalmente, isolando $y(x)$, obtemos a solução geral

$$y(x) = \frac{1}{\mu(x)} \left(\int \mu(x)q(x) dx + C_2 \right),$$

ou, substituindo o valor de $\mu(x)$

$$y(x) = e^{-\int p(x) dx} \left(\int e^{\int p(x) dx} q(x) dx + C_2 \right).$$

Vejamos um exemplo de como resolver uma equação deste tipo, considerando uma condição inicial.

Exemplo 3.2. Considere o seguinte Problema de Cauchy:

$$\begin{cases} \frac{dy}{dx} + 2y = e^{2x}, \\ y(0) = 1. \end{cases} \quad (3.18)$$

Essa é uma equação diferencial linear de primeira ordem, onde temos $p(x) = 2$ e $q(x) = e^{2x}$. Vamos resolver utilizando o fator integrante. Primeiramente, encontramos o fator integrante $\mu(x)$. Sabemos que

$$\mu(x) = e^{\int p(x) dx} = e^{\int 2 dx} = e^{2x+c}$$

$$\Rightarrow \mu(x) = e^{2x} e^c.$$

Agora, multiplicamos ambos os lados da equação diferencial por $\mu(x)$

$$e^{2x} e^c \frac{dy}{dx} + 2e^{2x} e^c y = e^{2x} e^c e^{2x}.$$

Note que todos os membros estão sendo multiplicados pela constante e^c , que é diferente de zero. Assim, ao dividir todos os termos da equação por e^c , temos o seguinte resultado

$$e^{2x} \frac{dy}{dx} + 2e^{2x} y = e^{2x} e^{2x}, \quad (3.19)$$

ou seja, poderíamos ter considerado a constante $e^c = 1$, já que não impactaria no resultado

final. Observe que o lado esquerdo de (3.19) é a derivada do produto $e^{2x}y(x)$, ou seja,

$$\frac{d}{dx} (e^{2x}y(x)) = e^{4x}.$$

Agora, integramos ambos os lados da equação

$$e^{2x}y(x) = \int e^{4x} dx = \frac{e^{4x}}{4} + C.$$

Dividimos ambos os lados por e^{2x} para isolar $y(x)$

$$y(x) = \frac{e^{4x}}{4e^{2x}} + \frac{C}{e^{2x}} = \frac{e^{2x}}{4} + Ce^{-2x}.$$

Agora, usamos a condição inicial $y(0) = 1$ para determinar o valor da constante C

$$y(0) = \frac{e^{2 \cdot 0}}{4} + Ce^{-2 \cdot 0} = \frac{1}{4} + C = 1.$$

Logo, $C = 1 - \frac{1}{4} = \frac{3}{4}$. Portanto, a solução final é

$$y(x) = \frac{e^{2x}}{4} + \frac{3}{4}e^{-2x}.$$

Existem outros tipos especiais de equações diferenciais ordinárias de primeira ordem cujas soluções podem ser encontradas analiticamente, tais como as equações homogêneas e exatas. No entanto, os dois tipos apresentados (lineares e separáveis) são suficientes para este trabalho. Para um estudo mais detalhado veja Fernandez-Cara (2023).

3.3 Métodos Numéricos

Existem diversos métodos que permitem a resolução analítica de Equações Diferenciais Ordinárias, mas nem sempre é possível obter uma solução analítica, o que torna os métodos numéricos uma alternativa viável em muitos casos. Enquanto a solução analítica resulta em uma relação funcional, a solução numérica é apresentada como uma tabela de valores da função em diferentes pontos da variável independente. A seguir, exploraremos de maneira sucinta alguns desses métodos numéricos, para uma abordagem mais detalhada, consulte as referências Filho (2007) e Butcher (2008).

Serão apresentados dois métodos numéricos para calcular uma aproximação y_i da solução exata $y(x_i)$ do Problema de Cauchy (3.2) nos pontos

$$x_i = a + ih, \quad h = \frac{b-a}{m}, \quad i = 0, 1, 2, \dots, m,$$

onde m é o número de subintervalos de $[a, b]$ e h é o incremento ou passo. Deste modo, a solução numérica do PVI será uma tabela contendo os pares (x_i, y_i) sendo que $y_i \approx$

$y(x_i)$. Como estamos lidando com aproximações, é necessário validar a qualidade do método numérico, para isso, utilizamos o erro absoluto, que é o valor absoluto da diferença entre a solução analítica e a solução numérica, e pode ser calculado utilizando a seguinte expressão:

$$|y(x_i) - y_i|.$$

É importante ressaltar que, além do erro mencionado, existem outros tipos, como o erro de arredondamento, que ocorre devido às limitações dos computadores, os quais não conseguem representar todos os números reais com precisão infinita. Para uma análise mais aprofundada sobre esses erros, consulte Filho (2007). Os métodos a serem discutidos são o Método de Euler e os Métodos de Runge-Kutta, ambos considerados métodos de passo simples. Um método é classificado como de passo simples quando a aproximação y_{i+1} é calculada apenas a partir do valor y_i do passo anterior. Portanto seja Φ a função incremento, um método de passo simples é definido na forma

$$y_{i+1} = y_i + h\Phi(x_i, y_i, h).$$

3.3.1 Método de Euler

Para o Método de Euler, utilizamos uma abordagem que se baseia na expansão da solução exata $y(x)$ em série de Taylor em torno do ponto inicial x_0 . A expressão pode ser escrita como

$$y(x_0 + h) = y(x_0) + hy'(x_0) + \frac{h^2}{2}y''(x_0) + \frac{h^3}{6}y'''(x_0) + \dots$$

Ao truncar a série após o termo da primeira derivada, sendo $x_1 = x_0 + h$ e y_1 uma aproximação de $y(x_1)$ e sabendo que $y' = f(x, y)$, tem-se

$$y_1 = y_0 + hf(x_0, y_0),$$

as sucessivas aproximações y_1 de $y(x_i)$ podem, então, ser obtidas por recorrência

$$y_{i+1} = y_i + hf(x_i, y_i).$$

A expressão acima é conhecida como **método de Euler**. A seguir, realizaremos uma comparação entre a solução analítica do Exemplo 3.14, apresentado na subseção sobre equações separáveis, e a solução numérica obtida pelo método de Euler. Para os cálculos numéricos, utilizaremos a linguagem de programação Python, empregando a biblioteca NumPy para as operações matemáticas e a biblioteca Pandas para a geração da tabela que apresenta os resultados desse método aplicado a esse Problema de Cauchy, essa abordagem é apresentado no código 1.

```
1 import numpy as np # Importa a biblioteca numpy
```

```

2 import pandas as pd # Importa a biblioteca pandas
3
4 # EDO:  $y' = 0.5y$ 
5 def f(x, y):
6     return 0.5 * y
7
8 # Solução analítica da EDO
9 def sol_analitica(x):
10    return np.exp(0.5 * x)
11
12 # Método de Euler sem np.linspace
13 def metodo_euler(f, a, b, m):
14    h = (b - a) / m # Calcula o passo de acordo com o intervalo e o número de subintervalos
15    x = [a + i * h for i in range(m + 1)] # Gera os pontos xi com base no passo h
16    y = np.zeros(m + 1) # Cria o vetor y
17    y[0] = 1 # Condição inicial para y
18
19    # Aplicando o método de Euler
20    for i in range(m):
21        y[i + 1] = y[i] + h * f(x[i], y[i]) # Atualiza o próximo valor de y
22    return np.array(x), y # Retorna como um array numpy
23
24 # Exibe resultados em tabela
25 def exibir_tabela(x, y_analitica, y_euler):
26    erro_absoluto = np.abs(y_analitica - y_euler)
27    tabela = pd.DataFrame({
28        'x_i': x,
29        'y_i (Analítica)': y_analitica,
30        'y_i (Euler)': y_euler,
31        'Erro Absoluto': erro_absoluto
32    })
33    pd.set_option('display.float_format', '{:.6f}'.format)
34    print(tabela)
35
36 # Solicita intervalos e número de subintervalos
37 a = float(input("Digite o valor de a (início do intervalo): "))
38 b = float(input("Digite o valor de b (fim do intervalo): "))
39 m = int(input("Digite o número de subintervalos (m): "))
40
41 # Solução e exibição
42 x, y_euler = metodo_euler(f, a, b, m)
43 y_analitica = sol_analitica(x)
44 exibir_tabela(x, y_analitica, y_euler)

```

Código 1 – Implementação do método de Euler

Para utilizar o Código 1, é necessário definir um intervalo $[a, b]$. Neste caso, consideramos o intervalo $[0, 1]$, onde temos $a = 0$ e $b = 1$. Além disso, é preciso determinar um número de subintervalos, m . Na Tabela 3.1, apresentamos a solução analítica, a solução numérica e o erro absoluto correspondente, todos com 6 casas decimais, optamos por trabalhar com 6 casas decimais porque a solução analítica envolve números com muitas casas após a vírgula. Neste caso, utilizamos $m = 10$, o que resulta em um passo $h = \frac{1-0}{10} = 0,1$.

Tabela 3.1 – Comparação entre solução analítica e solução numérica do PC (3.14) utilizando método de Euler e passo 0,1.

i	x_i	$y(x_1)$ (Analítica)	y_i (Euler)	Erro Absoluto
0	0.0	1.000000	1.000000	0.000000
1	0.1	1.051271	1.050000	0.001271
2	0.2	1.105171	1.102500	0.002671
3	0.3	1.161834	1.157625	0.004209
4	0.4	1.221403	1.215506	0.005897
5	0.5	1.284025	1.276282	0.007744
6	0.6	1.349859	1.340096	0.009763
7	0.7	1.419068	1.407100	0.011967
8	0.8	1.491825	1.477455	0.014369
9	0.9	1.568312	1.551328	0.016984
10	1.0	1.648721	1.628895	0.019827

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na Tabela 3.2, são apresentadas as mesmas informações, mas utilizando $m = 100$, o que resulta em um passo h de 0,01.

Tabela 3.2 – Comparação entre solução analítica e solução numérica do PC (3.14) utilizando método de Euler e passo 0,01.

i	x_i	$y(x_1)$ (Analítica)	y_i (Euler)	Erro Absoluto
0	0.0	1.000000	1.000000	0.000000
10	0.1	1.051271	1.051140	0.000131
20	0.2	1.105171	1.104896	0.000275
30	0.3	1.161834	1.161400	0.000434
40	0.4	1.221403	1.220794	0.000609
50	0.5	1.284025	1.283226	0.000800
60	0.6	1.349859	1.348850	0.001009
70	0.7	1.419068	1.417831	0.001237
80	0.8	1.491825	1.490339	0.001486
90	0.9	1.568312	1.566555	0.001758
100	1.0	1.648721	1.646668	0.002053

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.3.2 Métodos de Runge-Kutta

Pela Tabela 3.2 é fácil notar que a exatidão dos resultados no método de Euler pode ser melhorada se o passo h for reduzido. No entanto, se a exatidão requerida for elevada, essa metodologia pode acarretar um grande esforço computacional. Uma melhor exatidão pode ser obtida de forma mais eficiente por meio da formulação denominada métodos de **Runge-Kutta**. Os chamados métodos de s estágios apresentam a forma geral

$$y_{i+1} = y_i + h(b_1k_1 + b_2k_2 + \dots + b_s k_s) \quad (3.20)$$

com

$$\begin{aligned} k_1 &= f(x_i, y_i), \\ k_2 &= f(x_i + c_2h, y_i + a_{21}hk_1), \\ k_3 &= f(x_i + c_3h, y_i + h(a_{31}k_1 + a_{32}k_2)), \\ &\dots \\ k_s &= f(x_i + c_s h, y_i + h(a_{s1}k_1 + a_{s2}k_2 + \dots + a_{s,s-1}k_{s-1})), \end{aligned}$$

sendo a , b e c constantes definidas para cada método particular. Frequentemente, essas constantes são obtidas na notação de Butcher, conforme a Tabela 3.3.

Tabela 3.3 – Constantes do método de Runge-Kutta na notação de Butcher.

0				
c_2	a_{21}			
c_3	a_{31}	a_{32}		
\vdots	\vdots	\vdots	\ddots	
c_s	a_{s1}	a_{s2}	\dots	$a_{s,s-1}$
	b_1	b_2	\dots	b_s

Fonte: Filho (2007).

Uma das formas de determinar a ordem de um método de Runge-Kutta é a partir do número de estágios presentes no método. Afim de determinar valores para as constantes para um método de ordem dois ($s = 2$), ou seja,

$$y_{i+1} = y_i + h(b_1k_1 + b_2k_2) \quad (3.21)$$

com

$$\begin{aligned} k_1 &= f(x_i, y_i), \\ k_2 &= f(x_i + c_2h, y_i + a_{21}hk_1), \end{aligned}$$

consideremos uma expansão em série de Taylor, na qual as derivadas de y são expressas

em termos de f a partir de $\frac{dy}{dx} = f(x, y)$,

$$y_{i+1} = y_i + hf(x_i, y_i) + \frac{h^2}{2}f'(x_i, y_i) + \dots$$

Como

$$f'(x, y) \equiv \frac{df}{dx} = \frac{\partial f}{\partial x} \frac{\partial x}{\partial x} + \frac{\partial f}{\partial y} \frac{dy}{dx},$$

$$\Rightarrow f'(x, y) = \frac{\partial f}{\partial x} + f \frac{\partial f}{\partial y}.$$

Então, simplificando a notação de modo que $f_i = f(x_i, y_i)$, sendo

$$\frac{\partial f_i}{\partial x} = \frac{\partial f}{\partial x}(x_i, y_i) \quad \text{e} \quad \frac{\partial f_i}{\partial y} = \frac{\partial f}{\partial y}(x_i, y_i),$$

podemos obter

$$y_{i+1} = y_i + hf_i + h^2 \left(\frac{1}{2} \frac{\partial f_i}{\partial x} + \frac{1}{2} f_i \frac{\partial f_i}{\partial y} \right). \quad (3.22)$$

Por outro lado, substituindo os termos k_1 e k_2 na equação (3.21),

$$y_{i+1} = y_i + b_1 hf(x_i, y_i) + b_2 hf(x_i + c_2 h, y_i + a_{21} hf(x_i, y_i)).$$

Expandindo $f(x, y)$ em série de Taylor, em termos de (x_i, y_i) e retendo somente os termos de derivada primeira,

$$f(x_i + c_2 h, y_i + a_{21} hf(x_i, y_i)) \approx f_i + c_2 h \frac{\partial f_i}{\partial x} + a_{21} h f_i \frac{\partial f_i}{\partial y},$$

e substituindo na equação anterior,

$$y_{i+1} = y_i + b_1 hf_i + b_2 h \left(f_i + c_2 h \frac{\partial f_i}{\partial x} + a_{21} h f_i \frac{\partial f_i}{\partial y} \right).$$

Rearranjando,

$$y_{i+1} = y_i + h(b_1 + b_2)f_i + h^2 \left(b_2 c_2 \frac{\partial f_i}{\partial x} + b_2 a_{21} f_i \frac{\partial f_i}{\partial y} \right). \quad (3.23)$$

Comparando (3.22) e (3.23), obtém-se um sistema não linear com 3 equações e 4 incógnitas,

$$\begin{cases} b_1 + b_2 = 1, \\ b_2 c_2 = \frac{1}{2}, \\ b_2 a_{21} = \frac{1}{2}. \end{cases} \quad (3.24)$$

Claramente, o sistema (3.24) possui infinitas soluções; portanto, pode-se gerar uma variedade de métodos de segunda ordem. Um exemplo é o chamado método de Euler melhorado, cujas constantes são mostradas na Tabela 3.4.

Tabela 3.4 – Constantes do método de Euler melhorado na notação de Butcher.

0		
1	1	
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$

Fonte: Filho (2007).

O método de Euler melhorado apresenta a forma

$$y_{i+1} = y_i + \frac{h}{2}(k_1 + k_2),$$

com

$$k_1 = f(x_i, y_i),$$

e

$$k_2 = f(x_i + h, y_i + hk_1).$$

O desenvolvimento exposto anteriormente pode ser estendido para obter métodos de Runge-Kutta de ordem superior. Especificamente, para a quarta ordem, é gerado um sistema não linear composto por 11 equações e 13 incógnitas, resultando também em infinitas soluções. Um dos métodos mais comuns de quarta ordem é o método clássico de Runge-Kutta, com suas constantes sendo apresentadas na notação de Butcher na Tabela 3.5.

Tabela 3.5 – Constantes para o método clássico de Runge-Kutta de quarta ordem na notação de Butcher.

0				
1/2	1/2			
1/2	0	1/2		
1	0	0	1	
	1/6	1/3	1/3	1/6

Fonte: Filho (2007).

Esse método pode ser expresso pelas seguintes equações

$$y_{i+1} = y_i + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)h,$$

onde

$$\begin{aligned}
 k_1 &= f(x_i, y_i), \\
 k_2 &= f\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}hk_1\right), \\
 k_3 &= f\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}hk_2\right), \\
 k_4 &= f(x_i + h, y_i + hk_3).
 \end{aligned}$$

Adotando a mesma abordagem utilizada no método de Euler para comparar a solução analítica do Problema de Cauchy (3.14), mas agora aplicando o método de Runge-Kutta de quarta ordem (RK4) com base nos coeficientes da Tabela 3.5. Para isso, utilizaremos o código 2.

```

1 import numpy as np # Importa a biblioteca numpy
2 import pandas as pd # Importa a biblioteca pandas
3
4 # EDO: y' = 0.5y
5 def f(x, y):
6     return 0.5 * y
7
8 # Solução analítica da EDO
9 def sol_analitica(x):
10    return np.exp(0.5 * x)
11
12 # Método de Runge-Kutta de quarta ordem (RK4)
13 def metodo_rk4(f, a, b, m):
14    h = (b - a) / m # Calcula o passo de acordo com o intervalo e o número de subintervalos
15    x = [a + i * h for i in range(m + 1)] # Gera os pontos xi com base no passo h
16    y = np.zeros(m + 1) # Cria o vetor y
17    y[0] = 1 # Condição inicial para y
18
19 # Aplicando o método de Runge-Kutta de quarta ordem
20 for i in range(m):
21     k1 = h * f(x[i], y[i])
22     k2 = h * f(x[i] + h / 2, y[i] + k1 / 2)
23     k3 = h * f(x[i] + h / 2, y[i] + k2 / 2)
24     k4 = h * f(x[i] + h, y[i] + k3)
25     y[i + 1] = y[i] + (k1 + 2 * k2 + 2 * k3 + k4) / 6 # Atualiza o próximo valor de y
26
27 return np.array(x), y # Retorna como um array numpy
28
29 # Exibe resultados em tabela

```

```

30 def exibir_tabela(x, y_analitica, y_rk4):
31     erro_absoluto = np.abs(y_analitica - y_rk4)
32     tabela = pd.DataFrame({
33         'x_i': x,
34         'y_i (Analítica)': y_analitica,
35         'y_i (RK4)': y_rk4,
36         'Erro Absoluto': erro_absoluto
37     })
38     pd.set_option('display.float_format', '{:.10f}'.format) # 10 casas
39     print(tabela)
40
41 # Solicita intervalos e número de subintervalos
42 a = float(input("Digite o valor de a (início do intervalo): "))
43 b = float(input("Digite o valor de b (fim do intervalo): "))
44 m = int(input("Digite o número de subintervalos (m): "))
45
46 # Solução e exibição
47 x, y_rk4 = metodo_rk4(f, a, b, m)
48 y_analitica = sol_analitica(x)
49 exibir_tabela(x, y_analitica, y_rk4)

```

Código 2 – Implementação do método RK4

A Tabela 3.6 apresenta os valores da solução analítica, os resultados numéricos obtidos pelo método Runge-Kutta de quarta ordem (RK4) e os erros absolutos correspondentes, todos os valores são apresentados com 10 casas decimais e foram calculados no mesmo intervalo utilizado no método de Euler, $[0, 1]$ e com $m = 10$ resultando em $h = 0,1$.

Tabela 3.6 – Comparação entre solução analítica e solução numérica com o método RK4.

i	x_i	$y(x_i)$ (Analítica)	y_i (RK4)	Erro Absoluto
0	0.0	1.0000000000	1.0000000000	0.0000000000
1	0.1	1.0512710964	1.0512710938	0.0000000026
2	0.2	1.1051709181	1.1051709126	0.0000000055
3	0.3	1.1618342427	1.1618342340	0.0000000087
4	0.4	1.2214027582	1.2214027460	0.0000000122
5	0.5	1.2840254167	1.2840254007	0.0000000160
6	0.6	1.3498588076	1.3498587873	0.0000000202
7	0.7	1.4190675486	1.4190675238	0.0000000248
8	0.8	1.4918246976	1.4918246678	0.0000000298
9	0.9	1.5683121855	1.5683121502	0.0000000353
10	1.0	1.6487212707	1.6487212295	0.0000000412

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na Tabela 3.6, a escolha de apresentar 10 casas decimais facilita a visualização das diferenças entre as soluções numérica e analítica, pois com 6 casas decimais as discrepâncias

tornam-se imperceptíveis. O método de Euler, apesar de sua simplicidade, apresenta baixa precisão, mesmo com $m = 100$. Por outro lado, o método de Runge-Kutta de quarta ordem, embora mais complexo e com um custo computacional maior, demonstra alta precisão nas soluções. Essas observações ressaltam a importância de selecionar métodos numéricos adequados em aplicações práticas, onde a precisão dos resultados é crucial. A comparação entre as tabelas geradas evidencia de forma clara que o RK4 é uma escolha mais confiável e robusta quando é necessária uma aproximação mais precisa para a resolução de equações diferenciais, em comparação ao método de Euler.

4 Teoria de Controle Ótimo

A Teoria de Controle estuda como automatizar sistemas para operarem conforme desejado, reduzindo a intervenção humana. Exemplos práticos de conceitos básicos dessa teoria remontam a civilizações antigas, como os sistemas de irrigação da Mesopotâmia e as válvulas reguladoras nos aquedutos romanos (Fernandez-Cara; Zuazua, 2003).

No século XVII, um exemplo mais moderno é o trabalho de Christiaan Huygens e Robert Hooke que estudaram as oscilações do pêndulo, influenciando posteriormente o desenvolvimento do regulador centrífugo de James Watt, um marco da Revolução Industrial. Os primeiros estudos matemáticos do sistema regulador inventado por Watt iniciou-se com George Airy e foi aprimorada por James Clerk Maxwell em 1868, detalhando alguns mecanismos de controle (Fernandez-Cara; Zuazua, 2003).

No século XX, a teoria do controle se tornou mais complexa devido às exigências militares da Segunda Guerra Mundial, resultando em avanços no controle automático. Nos anos trinta, importantes progressos foram feitos, aumentando as aplicações em amplificadores, sistemas elétricos, estabilização de aviões e na indústria (Fernandez-Cara; Zuazua, 2003).

Por volta de 1960, contribuições de Richard Bellman em programação dinâmica, Rudolf Kalman em filtragem e Lev Pontryagin em controle ótimo estabeleceram as bases da Teoria de Controle Moderno, que posteriormente se tornou interdisciplinar, envolvendo engenharia e matemática para aplicações em áreas como robótica e medicina (Fernandez-Cara; Zuazua, 2003). A Teoria de Controle Ótimo, uma subárea da Teoria de Controle Moderno, foca em influenciar o comportamento de sistemas dinâmicos ao longo do tempo, visando maximizar ou minimizar desempenhos desejados.

A aplicação da Teoria de Controle Ótimo no contexto do câncer pode ser utilizada para otimizar as terapias modeladas por equações matemáticas, visando melhorar a eficiência dos tratamentos. As equações envolvidas nesses modelos podem ser descritas por Equações Diferenciais Parciais, como feito no trabalho de Echavarría *et al.* (2007), que investiga um controle de EDPs voltado para a terapia de tumores cerebrais, ou podem ainda ser expressas por Equações Diferenciais Ordinárias, como estudado por Panetta e Fister (2003), que explora diferentes modelos baseados em EDOs no contexto da quimioterapia.

Neste capítulo, fundamentamos nosso estudo na referência Lenhart e Workman (2007), que aborda a Teoria de Controle Ótimo aplicada a sistemas biológicos, focando nossa abordagem nessa teoria aplicada a EDOs. Inicialmente, examinaremos problemas básicos em que o controle não apresenta restrições e, em seguida, avançaremos para o caso de controle limitado, uma vez que, em determinados contextos, para aproximar-se da realidade, é necessário adicionar restrições na função de controle. Além disso, discutiremos um método numérico específico para resolver esses problemas e apresentaremos simulações realizadas

com a linguagem de programação Python.

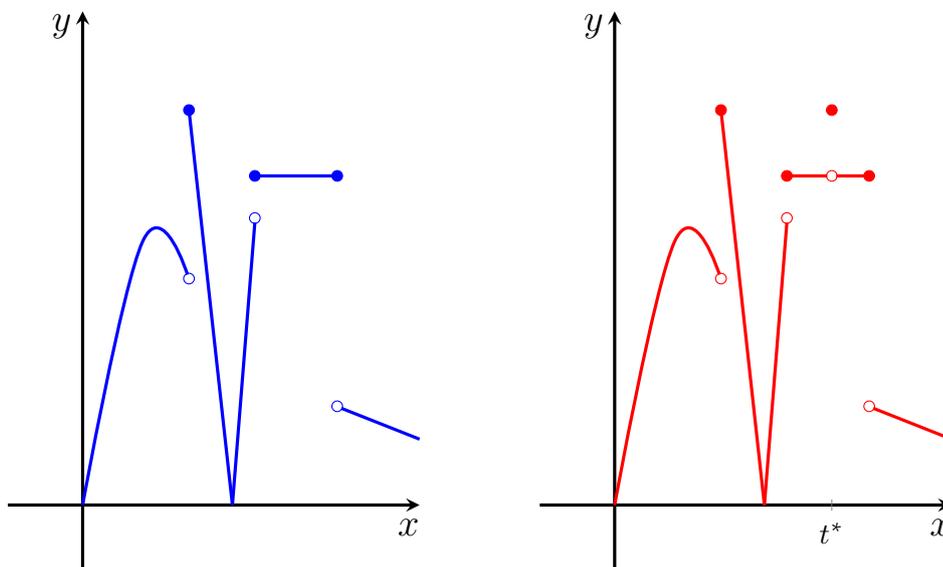
4.1 Preliminares

Antes de começar, estabelecemos algumas definições e conceitos importantes da análise e do cálculo usados ao longo do capítulo, outros resultados podem ser vistos no Apêndice C.

Definição 4.1. Seja $I \subseteq \mathbb{R}$ um intervalo (finito ou infinito). Dizemos que uma função $f : I \rightarrow \mathbb{R}$ é *contínua por partes* se ela for contínua em cada ponto $t \in I$, exceto em um número finito de pontos t , e se f for igual a um dos seus limites à esquerda ou à direita, para cada ponto $t \in I$.

De acordo com Lenhart e Workman (2007), embora essa terminologia possa não ser totalmente padrão, exigir que funções contínuas por partes coincidam com seus limites à esquerda ou à direita simplifica vários aspectos. Em resumo, uma função contínua por partes pode ter um número finito de descontinuidades do tipo salto entre segmentos contínuos, mas não deve assumir valores em pontos isolados (veja a Figura 4.1).

Figura 4.1 – O gráfico à esquerda, em azul, é um exemplo de uma função contínua por partes. O gráfico à direita, em vermelho, não é, pois o valor da função em t^* não é igual ao limite lateral à esquerda ou à direita.



Fonte: Adaptado de Lenhart e Workman (2007).

Definição 4.2. Seja $f : I \rightarrow \mathbb{R}$ uma função contínua em I e diferenciável em todos os pontos de I , exceto em um número finito de pontos. Suponha, ainda, que a derivada f' seja contínua em cada ponto onde estiver definida. Então, dizemos que f é *diferenciável por partes*.

O teorema a seguir apresenta uma versão do Teorema Fundamental do Cálculo.

Teorema 4.1. *Seja $f : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ diferenciável por partes. Então vale a identidade*

$$y(t) = y(a) + \int_a^t y'(s) ds, \quad t \in [a, b].$$

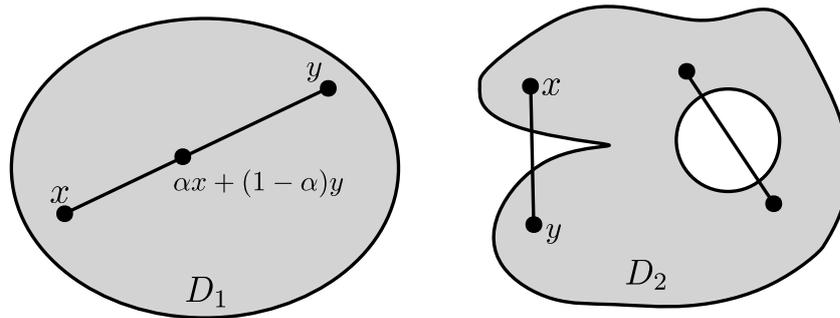
Demonstração. Veja Baumaister e Leitão (2014). □

Definição 4.3. *Seja $f : I \rightarrow \mathbb{R}$. Dizemos que f é continuamente diferenciável se f' existe e é contínua em I .*

Definição 4.4. *Um conjunto $D \subset \mathbb{R}^n$ é chamado de conjunto convexo se para quaisquer $x \in D$, $y \in D$ e $\alpha \in [0, 1]$, tem-se que $\alpha x + (1 - \alpha)y \in D$ (veja Figura 4.2).*

O ponto $\alpha x + (1 - \alpha)y$, onde $\alpha \in [0, 1]$, chama-se combinação convexa de x e y (com parâmetro α).

Figura 4.2 – O conjunto D_1 é convexo; o conjunto D_2 não é convexo.



Fonte: Adaptado de Izmailov e Solodov (2020).

O conjunto vazio, o espaço \mathbb{R}^n e um conjunto que contém um único ponto são trivialmente convexos (Izmailov; Solodov, 2020).

Definição 4.5. *Se $D \subset \mathbb{R}^n$ é um conjunto convexo, diz-se que uma função $f : D \rightarrow \mathbb{R}$ é convexa em D se, para quaisquer $x, y \in D$ e $\alpha \in [0, 1]$, tem-se que*

$$f(\alpha x + (1 - \alpha)y) \leq \alpha f(x) + (1 - \alpha)f(y),$$

e é concava em D se, para $x, y \in D$ e $\alpha \in [0, 1]$, temos que

$$f(\alpha x + (1 - \alpha)y) \geq \alpha f(x) + (1 - \alpha)f(y).$$

Teorema 4.2. *Sejam $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ um conjunto convexo e aberto e $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ uma função diferenciável e convexa em Ω , então para todo $x, y \in \Omega$, temos*

$$f(x) \geq f(y) + \langle \nabla f(y), x - y \rangle.$$

Demonstração. Seja f convexa. Para $x, y \in \Omega$ e $\alpha \in (0, 1]$ quaisquer, segue que

$$\begin{aligned} f(\alpha x + (1 - \alpha)y) &\leq \alpha f(x) + (1 - \alpha)f(y) \\ \Rightarrow f(\alpha x + y - \alpha y) &\leq \alpha f(x) + (1 - \alpha)f(y), \end{aligned}$$

ou melhor

$$f(y + \alpha(x - y)) \leq \alpha f(x) + (1 - \alpha)f(y),$$

definindo $d = x - y$,

$$f(y + \alpha d) \leq \alpha f(x) + (1 - \alpha)f(y).$$

Desenvolvendo o lado direito:

$$f(y + \alpha d) \leq \alpha f(x) + f(y) - \alpha f(y),$$

ou

$$f(y + \alpha d) \leq \alpha(f(x) - f(y)) + f(y).$$

Subtraindo $f(y)$ de ambos os lados, temos

$$f(y + \alpha d) - f(y) \leq \alpha(f(x) - f(y)).$$

Dividindo ambos os lados por α (assumindo $\alpha > 0$):

$$\frac{f(y + \alpha d) - f(y)}{\alpha} \leq f(x) - f(y).$$

Tomando o limite quando $\alpha \rightarrow 0^+$, obtemos

$$\lim_{\alpha \rightarrow 0^+} \frac{f(y + \alpha d) - f(y)}{\alpha} \leq f(x) - f(y).$$

Como f é diferenciável, a derivada no lado esquerdo da desigualdade pode ser expressa como $\langle \nabla f(y), d \rangle$ (veja Apêndice C). Portanto, temos

$$\langle \nabla f(y), x - y \rangle \leq f(x) - f(y),$$

o que implica

$$f(x) \geq f(y) + \langle \nabla f(y), x - y \rangle.$$

□

Para uma função côncava, a desigualdade do teorema acima seria invertida. Outros resultados sobre funções convexas podem ser encontrados em Izmailov e Solodov 2020.

Como aplicação direta do Teorema 4.2 para uma função de uma variável côncava e

diferenciável $f : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$, para quaisquer $t_1, t_2 \in [a, b]$, temos a desigualdade

$$f(t_1) \leq f(t_2) + f'(t_2)(t_1 - t_2),$$

ou, equivalentemente,

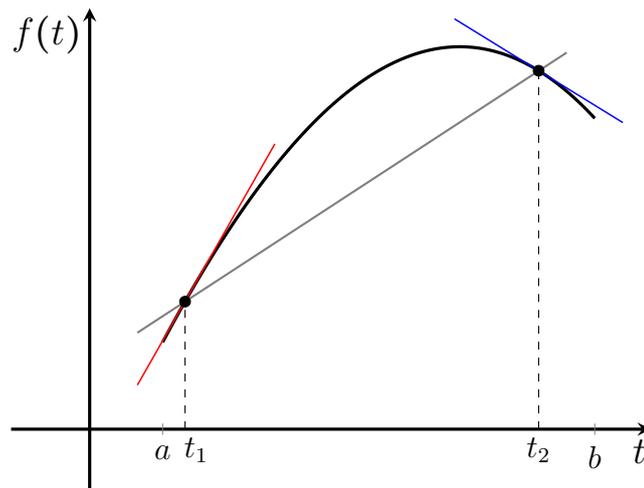
$$f(t_1) - f(t_2) \leq f'(t_2)(t_1 - t_2).$$

Isso implica que

$$f(t_2) - f(t_1) \geq f'(t_2)(t_2 - t_1).$$

Essa desigualdade, conhecida como a *propriedade da linha tangente* conforme descrito em Lenhart e Workman (2007), indica que a inclinação da linha secante entre dois pontos distintos é menor que a inclinação da linha tangente no ponto à esquerda e maior que a inclinação da linha tangente no ponto à direita. Essa relação é ilustrada na Figura 4.3.

Figura 4.3 – O gráfico de uma função côncava $f(t)$. A linha secante e as linhas tangentes para dois pontos t_1 e t_2 no intervalo $[a, b]$.



Fonte: Adaptado de Lenhart e Workman (2007).

Observação 4.1. Analogamente, seja uma função $f(x, y)$ de duas variáveis é dita ser côncava se

$$f(\alpha x_1 + (1 - \alpha)x_2, \alpha y_1 + (1 - \alpha)y_2) \geq \alpha f(x_1, y_1) + (1 - \alpha)f(x_2, y_2),$$

para todo $0 \leq \alpha \leq 1$ e todos os pontos (x_1, y_1) e (x_2, y_2) no domínio de f . Se f é tal função e possui derivadas parciais em todos os pontos, então o análogo à propriedade da linha tangente é

$$f(x_1, y_1) - f(x_2, y_2) \geq (x_1 - x_2)f_x(x_1, y_1) + (y_1 - y_2)f_y(x_1, y_1),$$

para todos os pares de pontos (x_1, y_1) e (x_2, y_2) no domínio de f .

4.2 Problema Básico e as Condições Necessárias

O comportamento de um sistema dinâmico é geralmente descrito por uma variável de estado que evolui ao longo do tempo. Assumimos que é possível influenciar essa evolução por meio de um controle, o qual é aplicado de forma adequada através de uma função de controle. Essa função entra nas Equações Diferenciais Ordinárias que governam o sistema e impacta diretamente a dinâmica do estado. O objetivo do controle ótimo é ajustar essa função de controle de modo a maximizar ou minimizar um funcional objetivo.

Para este trabalho, um funcional refere-se a uma aplicação de um determinado conjunto de funções para os números reais, sendo, neste caso, uma integral das variáveis de estado e de controle ao longo do tempo. O objetivo principal do funcional é equilibrar o desempenho desejado do sistema com o custo associado ao controle implementado. Esse “custo”, embora frequentemente interpretado em termos financeiros, também pode ser entendido sob outros aspectos, como efeitos colaterais ou danos causados pelo controle.

Em nosso problema básico de controle ótimo para Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs), utilizamos $u(t)$ para representar o controle e $x(t)$ para o estado do sistema. A variável de estado satisfaz a seguinte equação diferencial, que depende da variável de controle:

$$\frac{dx}{dt}(t) = g(t, x(t), u(t)).$$

À medida que a função de controle é alterada, a solução da equação diferencial sofre modificações correspondentes, permitindo interpretar a relação entre controle e estado como uma aplicação

$$u(t) \mapsto x = x(u),$$

onde x é, na verdade, uma função da variável independente t , utilizamos a notação $x(u)$ apenas para enfatizar a dependência em relação a u . Nosso problema básico de controle ótimo consiste em encontrar um controle contínuo por partes $u(t)$ e a variável de estado associada $x(t)$, de forma a maximizar o funcional objetivo J dado, ou seja,

$$\begin{aligned} \max J(u) &= \max_u \int_{t_0}^{t_1} f(t, x(t), u(t)) dt \\ \text{sujeito a} & \\ \frac{dx}{dt}(t) &= g(t, x(t), u(t)), \\ x(t_0) &= x_0, \quad x(t_1) \text{ livre.} \end{aligned} \tag{4.1}$$

Um controle que maximiza $J(u)$ é denominado **controle ótimo**. Ao afirmarmos que $x(t_1)$ é livre, queremos dizer que o valor de $x(t_1)$ não está sujeito a restrições. Para os propósitos deste trabalho, f e g serão sempre consideradas funções continuamente diferenciáveis em todos os três argumentos. Além disso, os controles serão sempre contínuos

por partes, e os estados associados, diferenciáveis por partes.

A técnica principal para abordar problemas de controle ótimo envolve a resolução de um conjunto de condições necessárias que um controle ótimo e o estado correspondente devem satisfazer. Essas condições necessárias foram desenvolvidas por Pontryagin e seus colaboradores em Moscou na década de 1950, quando ele introduziu as funções adjuntas para vincular a equação diferencial ao funcional objetivo (Lenhart; Workman, 2007).

Vamos derivar essas condições necessárias para nosso problema. Para isso, expressamos nosso funcional objetivo em termos do controle:

$$J(u) = \int_{t_0}^{t_1} f(t, x(t), u(t)) dt \quad (4.2)$$

onde $x = x(u)$ representa o estado correspondente.

Suponha agora que exista um controle ótimo (contínuo por partes) e que u^* seja esse controle, com x^* sendo o estado correspondente. Como estamos lidando com um problema de maximização, podemos afirmar que $J(u) \leq J(u^*) < \infty$ para todo o controle u . Seja $h(t)$ uma função contínua por partes arbitrária e $\epsilon \in \mathbb{R}$ uma constante, definimos um novo controle contínuo por partes como:

$$u^\epsilon(t) = u^*(t) + \epsilon h(t),$$

o que representa uma perturbação no controle ótimo $u^*(t)$. Seja x^ϵ o estado correspondente ao controle u^ϵ , ou seja, x^ϵ satisfaz

$$\frac{dx^\epsilon}{dt}(t) = g(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)), \quad (4.3)$$

onde u^ϵ é contínuo. Definimos ainda que $x^\epsilon(t_0) = x_0$, o que significa que as trajetórias dos estados x^* e x^ϵ partem da mesma posição inicial (ver Figura 4.4).

É evidente que $u^\epsilon(t) \rightarrow u^*(t)$ para todo t à medida que $\epsilon \rightarrow 0$. Além disso, para todo t , temos

$$\left. \frac{\partial u^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0} = h(t). \quad (4.4)$$

Como a função g é continuamente diferenciável, também ocorre que

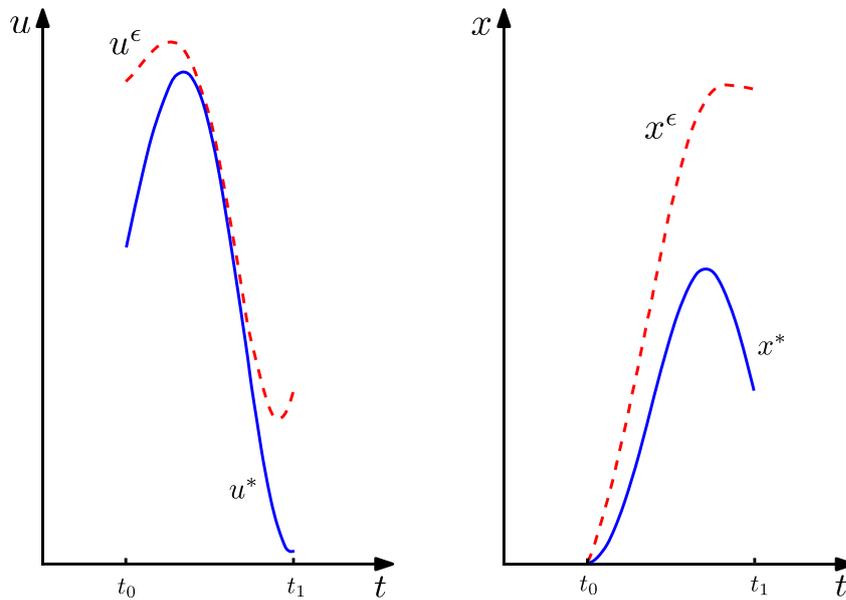
$$x^\epsilon(t) \rightarrow x^*(t)$$

para todo t fixo quando $\epsilon \rightarrow 0$. Além disso,

$$\left. \frac{\partial x^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0}$$

existe para todo t . O valor da derivada, em si, é irrelevante para o nosso propósito;

Figura 4.4 – O controle ótimo u^* e o estado x^* (em azul) plotados juntos com u^ϵ e x^ϵ (tracejado vermelho).



Fonte: Adaptado de Lenhart e Workman (2007).

precisamos saber apenas que ela existe.

O funcional objetivo em u^ϵ é

$$J(u^\epsilon) = \int_{t_0}^{t_1} f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) dt. \quad (4.5)$$

Agora podemos introduzir a função adjunta λ . Seja $\lambda(t)$ uma função diferenciável por partes no intervalo $[t_0, t_1]$ a ser determinada. Pelo Teorema Fundamental do Cálculo, segue

$$\int_{t_0}^{t_1} \frac{d}{dt} [\lambda(t)x^\epsilon(t)] dt = \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1) - \lambda(t_0)x^\epsilon(t_0),$$

isso implica que

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^{t_1} \frac{d}{dt} [\lambda(t)x^\epsilon(t)] dt - \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1) + \lambda(t_0)x^\epsilon(t_0) &= 0. \\ \Rightarrow \int_{t_0}^{t_1} \frac{d}{dt} [\lambda(t)x^\epsilon(t)] dt + \lambda(t_0)x^\epsilon(t_0) - \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1) &= 0. \end{aligned}$$

Assim, ao somar essa expressão, que é igual a zero em $J(u^\epsilon)$ que é dado por (4.5), obtemos

$$J(u^\epsilon) = \int_{t_0}^{t_1} f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) dt + \int_{t_0}^{t_1} \frac{d}{dt} [\lambda(t)x^\epsilon(t)] dt + \lambda(t_0)x^\epsilon(t_0) - \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1),$$

utilizando propriedades de integrais, podemos simplificá-la para

$$J(u^\epsilon) = \int_{t_0}^{t_1} [f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) + \frac{d}{dt}(\lambda(t)x^\epsilon(t))] dt + \lambda(t_0)x^\epsilon(t_0) - \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1). \quad (4.6)$$

Aplicando a regra do produto,

$$\frac{d}{dt}(\lambda(t)x^\epsilon(t)) = \lambda'(t) \cdot x^\epsilon(t) + \lambda(t) \cdot \frac{d}{dt}(x^\epsilon(t)).$$

Utilizando (4.3) e substituindo na expressão acima, obtemos

$$\frac{d}{dt}(\lambda(t)x^\epsilon(t)) = \lambda(t)' \cdot x^\epsilon(t) + \lambda(t) \cdot g(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)).$$

Substituindo esse resultado em (4.6), segue

$$J(u^\epsilon) = \int_{t_0}^{t_1} [f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) + \lambda'(t)x^\epsilon(t) + \lambda(t)g(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t))] dt + \lambda(t_0)x^\epsilon(t_0) - \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1). \quad (4.7)$$

Sabendo que $x^\epsilon(t_0) = x_0$, podemos reescrever a expressão (4.7) como

$$J(u^\epsilon) = \int_{t_0}^{t_1} [f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) + \lambda'(t)x^\epsilon(t) + \lambda(t)g(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t))] dt + \lambda(t_0)x_0 - \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1).$$

Dado que o máximo de J em relação ao controle u ocorre em u^* , a derivada de $J(u^\epsilon)$ em relação a ϵ (na direção h) é zero, ou seja,

$$0 = \frac{d}{d\epsilon} J(u^\epsilon) \Big|_{\epsilon=0} = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{J(u^\epsilon) - J(u^*)}{\epsilon}.$$

Dessa forma, como o integrando é diferenciável por partes e o intervalo é compacto, pelo Teorema da Convergência Dominada (veja Royden (1968)) nos permite mover o limite (e, portanto, a derivada) para dentro da integral. Portanto

$$\begin{aligned} 0 &= \frac{d}{d\epsilon} J(u^\epsilon) \Big|_{\epsilon=0} \\ &= \int_{t_0}^{t_1} \frac{\partial}{\partial \epsilon} [f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) + \lambda'(t)x^\epsilon(t) + \lambda(t)g(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t))] dt \Big|_{\epsilon=0} \\ &\quad + \cancel{\frac{\partial}{\partial \epsilon} \lambda(t_0)x_0} \Big|_{\epsilon=0} - \frac{\partial}{\partial \epsilon} \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1) \Big|_{\epsilon=0} \\ &= \int_{t_0}^{t_1} \left(\frac{\partial}{\partial \epsilon} f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) \Big|_{\epsilon=0} + \frac{\partial}{\partial \epsilon} (\lambda'(t)x^\epsilon(t)) \Big|_{\epsilon=0} + \frac{\partial}{\partial \epsilon} (\lambda(t)g(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t))) \Big|_{\epsilon=0} \right) dt \\ &\quad - \frac{\partial}{\partial \epsilon} (\lambda(t_1)x^\epsilon(t_1)) \Big|_{\epsilon=0}. \end{aligned} \quad (4.8)$$

Consideremos primeiramente o que está dentro da integral, para o primeiro termo aplicamos a regra da cadeia,

$$\left. \frac{\partial}{\partial \epsilon} f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) \right|_{\epsilon=0} = \left. \frac{\partial f}{\partial x} \frac{\partial x^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0} + \left. \frac{\partial f}{\partial u} \frac{\partial u^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0}.$$

No segundo termo como $\lambda'(t)$ não depende de ϵ , a derivada parcial é dada por

$$\left. \frac{\partial}{\partial \epsilon} (\lambda'(t)x^\epsilon(t)) \right|_{\epsilon=0} = \lambda'(t) \left. \frac{\partial x^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0}.$$

Para o terceiro termo, utilizando a regra da cadeia resulta na seguinte expressão para a derivada

$$\left. \frac{\partial}{\partial \epsilon} (\lambda(t)g(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t))) \right|_{\epsilon=0} = \lambda(t) \left(\left. \frac{\partial g}{\partial x} \frac{\partial x^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0} + \left. \frac{\partial g}{\partial u} \frac{\partial u^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0} \right).$$

E para o termo fora da integral

$$\left. -\frac{\partial}{\partial \epsilon} \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1) \right|_{\epsilon=0} = -\lambda(t_1) \left. \frac{\partial x^\epsilon(t_1)}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0},$$

pois $\lambda(t_1)$ não depende de ϵ . Portanto substituindo todas as expressões em (4.8), temos

$$0 = \int_{t_0}^{t_1} \left[\frac{\partial f}{\partial x} \frac{\partial x^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} + \frac{\partial f}{\partial u} \frac{\partial u^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} + \lambda'(t) \frac{\partial x^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} + \lambda(t) \left(\frac{\partial g}{\partial x} \frac{\partial x^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} + \frac{\partial g}{\partial u} \frac{\partial u^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \right) \right] dt \Big|_{\epsilon=0} - \lambda(t_1) \left. \frac{\partial x^\epsilon(t_1)}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0}.$$

Simplificando as notações, obtemos:

$$0 = \int_{t_0}^{t_1} \left[f_x \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + f_u \frac{\partial u^\epsilon}{\partial \epsilon} + \lambda'(t) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + \lambda(t) \left(g_x \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + g_u \frac{\partial u^\epsilon}{\partial \epsilon} \right) \right] dt - \lambda(t_1) \left. \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon}(t_1) \right|_{\epsilon=0}, \quad (4.9)$$

onde f_x, f_u, g_x e g_u são as derivadas parciais de f e g com os argumentos $(t, x^*(t), u^*(t))$. Reorganizando os termos em (4.9) e colocando $\frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon}$ e $\frac{\partial u^\epsilon}{\partial \epsilon}$ em evidência, segue

$$0 = \int_{t_0}^{t_1} \left[(f_x + \lambda'(t) + \lambda(t)g_x) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + (f_u + \lambda(t)g_u) \frac{\partial u^\epsilon}{\partial \epsilon} \right] dt - \lambda(t_1) \left. \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon}(t_1) \right|_{\epsilon=0}. \quad (4.10)$$

Substituindo (4.4) em (4.10), resulta

$$0 = \int_{t_0}^{t_1} \left[(f_x + \lambda(t)g_x + \lambda'(t)) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon}(t) \right] dt + (f_u + \lambda(t)g_u)h(t) - \lambda(t_1) \left. \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon}(t_1) \right|_{\epsilon=0}. \quad (4.11)$$

Queremos escolher uma função adjunta para simplificar (4.11), fazendo com que os coefi-

cientes de

$$\left. \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon}(t) \right|_{\epsilon=0}$$

desapareçam. Assim, escolhemos a função adjunta $\lambda(t)$ para satisfazer

$$\lambda'(t) = - [f_x(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g_x(t, x^*(t), u^*(t))] \quad (\text{equação adjunta})$$

e a condição de contorno

$$\lambda(t_1) = 0 \quad (\text{condição de transversalidade}).$$

Agora, (4.11) reduz-se a

$$0 = \int_{t_0}^{t_1} (f_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g_u(t, x^*(t), u^*(t))) h(t) dt.$$

Como isso se aplica a qualquer função $h(t)$ contínua por partes, se aplica a

$$h(t) = f_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g_u(t, x^*(t), u^*(t)).$$

Neste caso,

$$0 = \int_{t_0}^{t_1} [(f_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g_u(t, x^*(t), u^*(t)))]^2 dt,$$

o que implica a *condição de otimalidade*

$$f_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g_u(t, x^*(t), u^*(t)) = 0$$

para todo $t_0 \leq t \leq t_1$.

Portanto

$$\begin{cases} \lambda'(t) = - [f_x(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g_x(t, x^*(t), u^*(t))] & (\text{equação adjunta}) \\ \lambda(t_1) = 0 & (\text{condição de transversalidade}) \\ f_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g_u(t, x^*(t), u^*(t)) = 0 & (\text{condição de otimalidade}). \end{cases} \quad (4.12)$$

Essas equações formam um conjunto de condições necessárias que um controle ótimo e um estado devem satisfazer. Na prática, não é necessário rederivar as equações dessa forma para um problema específico. Na verdade, podemos gerar as condições necessárias acima a partir de um Hamiltoniano H , que é definido da seguinte forma:

$$H(t, x, u, \lambda) = f(t, x, u) + \lambda g(t, x, u),$$

onde $f(t, x, u)$ é o integrando do funcional, λ é o adjunto, e $g(t, x, u)$ é o lado direito da

equação diferencial. Estamos maximizando H em relação a u em u^* e, então, as condições (4.12) podem ser escritas em termos do Hamiltoniano:

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0 \quad \text{em } u^* \implies f_u + \lambda g_u = 0 \quad (\text{condição de otimalidade}),$$

$$\lambda' = -\frac{\partial H}{\partial x} \implies \lambda' = -(f_x + \lambda g_x) \quad (\text{equação adjunta}),$$

$$\lambda(t_1) = 0 \quad (\text{condição de transversalidade}).$$

E a dinâmica da equação de estado é dada por:

$$\frac{dx}{dt} = g(t, x, u) = \frac{\partial H}{\partial \lambda}, \quad x(t_0) = x_0.$$

4.2.1 Princípio do Máximo de Pontryagin

Estas conclusões anteriores podem ser estendidas para uma versão do Princípio do Máximo de Pontryagin que é apresentado no Teorema 4.1.

Teorema 4.1 (Princípio do Máximo de Pontryagin). *Se $u^*(t)$ e $x^*(t)$ são ótimos para o problema (4.1), então existe uma variável adjunta $\lambda(t)$, diferenciável por partes, tal que*

$$H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \leq H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)), \quad (4.13)$$

para todos os controles u em cada t , onde o Hamiltoniano H é definido como

$$H(t, x(t), u(t), \lambda(t)) = f(t, x(t), u(t)) + \lambda(t)g(t, x(t), u(t)),$$

e satisfaz as condições de transversalidade:

$$\lambda'(t) = -\frac{\partial H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))}{\partial x}, \quad \lambda(t_1) = 0.$$

Demonstração. Veja Pontryagin *et al.* (1962). □

Já mostramos que, com essa função adjunta e o Hamiltoniano, temos $H_u = 0$ em u^* para cada t . Em outras palavras, o Hamiltoniano possui um ponto crítico na variável u em u^* para cada t . Resta, no entanto, provar que esse ponto é um máximo. Embora a demonstração completa desse teorema seja bastante técnica e tenha sido omitida, apresentamos e provamos o resultado em um caso específico, para fins ilustrativos.

Teorema 4.2. *Sejam f e g funções continuamente diferenciáveis nos três argumentos e côncavas em u . Suponha que u^* seja o controle ótimo para o problema (4.1) associado ao estado x^* e que λ seja uma função diferenciável por partes não negativa. Se $\forall t \in [t_0, t_1]$*

$$H_u(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)) = 0$$

Então vale (4.13).

Demonstração. Considere um controle u contínuo por partes e $t \in [t_0, t_1]$. Então

$$\begin{aligned} & H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)) - H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \\ &= [f(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g(t, x^*(t), u^*(t))] \\ &\quad - [f(t, x^*(t), u(t)) + \lambda(t)g(t, x^*(t), u(t))] \\ &= [f(t, x^*(t), u^*(t)) - f(t, x^*(t), u(t))] \\ &\quad + \lambda(t) [g(t, x^*(t), u^*(t)) - g(t, x^*(t), u(t))]. \end{aligned} \tag{4.14}$$

Como f e g são côncavas em u , pela propriedade da linha tangente, segue que

$$f(t, x^*(t), u^*(t)) - f(t, x^*(t), u(t)) \geq (u^*(t) - u(t))f_u(t, x^*(t), u^*(t))$$

e

$$g(t, x^*(t), u^*(t)) - g(t, x^*(t), u(t)) \geq (u^*(t) - u(t))g_u(t, x^*(t), u^*(t)).$$

Usando estes resultados em (4.14) e sabendo que $\lambda(t) \geq 0$, obtém-se

$$\begin{aligned} & H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)) - H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \\ & \geq (u^*(t) - u(t))f_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)(u^*(t) - u(t))g_u(t, x^*(t), u^*(t)). \end{aligned}$$

Daí, segue que

$$\begin{aligned} & H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)) - H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \\ & \geq (u^*(t) - u(t)) [f_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g_u(t, x^*(t), u^*(t))] \\ & = (u^*(t) - u(t))H_u(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)). \end{aligned}$$

Como por hipótese, $H_u(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)) = 0$, podemos concluir

$$H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)) - H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \geq 0.$$

O que implica

$$H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \leq H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)).$$

□

Um argumento semelhante se aplica quando o problema é de minimização em vez de maximização, pois nesse caso buscamos minimizar o Hamiltoniano ponto a ponto, resultando em uma inversão da desigualdade no Princípio do Máximo de Pontryagin. Para um problema de minimização em que f e g são convexas em relação a u , podemos derivar a relação

$$H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \geq H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))$$

usando o mesmo raciocínio do Teorema 4.2.

Convertemos o problema de encontrar um controle que maximize (ou minimize) o funcional objetivo sujeita à equação diferencial e condição inicial, para maximizar o Hamiltoniano ponto a ponto em relação ao controle. Assim, para encontrar as condições necessárias, não precisamos calcular a integral no funcional objetivo, mas apenas usar o Hamiltoniano.

Observação 4.2. *Conforme indicado por Lenhart e Workman (2007), a distinção entre controles que maximizam ou minimizam o funcional objetivo pode ser realizada através da análise da segunda derivada do Hamiltoniano em relação ao controle u . Se a condição*

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} < 0 \quad \text{para } u = u^*,$$

for satisfeita, o problema em questão é classificado como um de maximização. Em contraste, se

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} > 0 \quad \text{para } u = u^*,$$

isso indica que se trata de um problema de minimização.

A seguir, apresentamos um esboço, fundamentado em Lenhart e Workman (2007), sobre como essa teoria pode ser aplicada para resolver problemas mais simples:

1. Formule o Hamiltoniano para o problema em questão.
2. Escreva a equação diferencial adjunta, juntamente com a condição de transversalidade e a condição de otimalidade. Nesta etapa, teremos três incógnitas: u^* , x^* e λ .
3. Tente determinar u^* utilizando a condição de otimalidade $H_u = 0$. Ou seja, resolva para u^* em termos de x^* e λ .
4. Resolva as duas equações diferenciais para x^* e λ com duas condições de contorno, substituindo u^* nas equações diferenciais pela expressão para o controle ótimo obtida na etapa anterior.
5. Após encontrar as soluções para o estado ótimo e o adjunto, resolva para o controle ótimo.

Quando conseguirmos resolver o controle ótimo em termos de x^* e λ , vamos nos referir a essa expressão para u^* como a **caracterização do controle ótimo**. As equações de estado e as equações adjuntas, juntamente com a caracterização do controle ótimo e as condições de contorno, são chamadas de **sistema de otimalidade**. Vejamos um exemplo básico de como aplicar estes conceitos.

Exemplo 4.1. Seja

$$\min_u \int_1^2 (tu^2(t) + t^2x(t)) dt$$

sujeito a $x'(t) = -u(t)$, $x(1) = 1$.

Note que omitimos a frase “ $x(2)$ livre” da formulação do problema. Esta é uma notação padrão, na qual um termo que não está restrito simplesmente não é mencionado.

O Hamiltoniano do problema é definido como

$$H = tu^2(t) + t^2x(t) + \lambda(t)(-u(t)).$$

A condição de otimalidade é dada por

$$0 = \frac{\partial H}{\partial u} = 2tu^*(t) - \lambda(t) \implies u^*(t) = \frac{\lambda(t)}{2t}.$$

É importante notar que o problema é, de fato, uma minimização, pois temos

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} = 2t > 0,$$

já que $t > 0$, confirmando que se trata de um problema de minimização.

A equação adjunta é dada por

$$\lambda' = -\frac{\partial H}{\partial x} = -t^2.$$

Podemos resolver esta equação utilizando o método de separação de variáveis

$$\frac{d\lambda}{dt} = -t^2 \implies d\lambda = -t^2 dt.$$

Integrando ambos os lados, obtemos

$$\lambda = -\frac{1}{3}t^3 + C,$$

onde C é uma constante de integração.

Agora, aplicamos a condição de transversalidade, que nos diz que

$$\lambda(2) = 0 \implies -\frac{1}{3}(2)^3 + C = 0 \implies -\frac{8}{3} + C = 0 \implies C = \frac{8}{3}.$$

Assim, temos

$$\lambda(t) = -\frac{1}{3}t^3 + \frac{8}{3}.$$

Substituindo $\lambda(t)$ de volta na expressão para $u^*(t)$, segue que

$$u^*(t) = \frac{\lambda(t)}{2t} = \frac{-\frac{1}{3}t^3 + \frac{8}{3}}{2t} = -\frac{1}{6}t^2 + \frac{4}{3}t^{-1}.$$

Agora, vamos encontrar a função estado $x^*(t)$ resolvendo a equação diferencial $x'(t) = -u(t)$:

$$x'(t) = -u^*(t) = \frac{1}{6}t^2 - \frac{4}{3}t^{-1}.$$

Integrando, obtém-se

$$x^*(t) = \int \left(\frac{1}{6}t^2 - \frac{4}{3}t^{-1} \right) dt + C.$$

Calculando a integral, temos

$$x^*(t) = \frac{1}{18}t^3 - \frac{4}{3}\ln(t) + C.$$

Utilizando a condição inicial $x(1) = 1$:

$$1 = \frac{1}{18}(1)^3 - \frac{4}{3}\ln(1) + C \implies C = 1 - \frac{1}{18} = \frac{17}{18}.$$

Portanto, a função estado é

$$x^*(t) = \frac{1}{18}t^3 - \frac{4}{3}\ln(t) + \frac{17}{18}.$$

Assim, as soluções ótimas são:

$$u^*(t) = -\frac{1}{6}t^2 + \frac{4}{3}t^{-1}, \quad x^*(t) = \frac{1}{18}t^3 - \frac{4}{3}\ln(t) + \frac{17}{18}.$$

Outros exemplos relevantes serão apresentados ao longo deste trabalho.

4.2.2 Existência e unicidade

Anteriormente, desenvolvemos as condições necessárias para resolver problemas básicos de controle ótimo, porém, esse método pode gerar múltiplos conjuntos de soluções, dos quais nem todos correspondem a controles ótimos (veja Lenhart e Workman (2007)). Além disso, ao estabelecer essas condições, partimos da suposição de que existe um controle ótimo, embora seja possível que as condições sejam satisfeitas mesmo quando o problema original não possui solução. Espera-se que o funcional objetivo, avaliado no estado e no controle ótimo seja finito, caso o resultado seja infinito ou indefinido, podemos concluir que o problema não tem solução. A seguir, apresentamos resultados que fornece

as condições suficientes para que x^* e u^* sejam soluções ótimas para o problema (4.1).

Teorema 4.3. *Considere*

$$J(u) = \int_{t_0}^{t_1} f(t, x(t), u(t)) dt,$$

sujeito a

$$x'(t) = g(t, x(t), u(t)), \quad x(t_0) = x_0.$$

Suponha que $f(t, x, u)$ e $g(t, x, u)$ sejam funções continuamente diferenciáveis em seus três argumentos e côncavas em x e u . Suponha que u^* seja um controle, com estado associado x^* , e λ uma função diferenciável por partes, tal que u^* , x^* e λ satisfaçam em $t_0 \leq t \leq t_1$:

$$f_u + \lambda g_u = 0,$$

$$\lambda' = -(f_x + \lambda g_x),$$

$$\lambda(t_1) = 0,$$

$$\lambda(t) \geq 0.$$

Então, para todo controle u , temos

$$J(u^*) \geq J(u).$$

Demonstração. Seja u qualquer controle e x seu estado associado. Note que, como $f(t, x, u)$ é côncava em relação às variáveis x e u , pela propriedade da linha tangente, temos que:

$$f(t, x^*, u^*) - f(t, x, u) \geq (x^* - x)f_x(t, x^*, u^*) + (u^* - u)f_u(t, x^*, u^*).$$

Isso dá

$$\begin{aligned} J(u^*) - J(u) &= \int_{t_0}^{t_1} [f(t, x^*, u^*) - f(t, x, u)] dt \\ &\geq \int_{t_0}^{t_1} [(x^*(t) - x(t))f_x(t, x^*, u^*) + (u^*(t) - u(t))f_u(t, x^*, u^*)] dt. \end{aligned} \quad (4.15)$$

Substituindo

$$f_x(t, x^*, u^*) = -\lambda'(t) - \lambda(t)g_x(t, x^*, u^*)$$

e

$$f_u(t, x^*, u^*) = -\lambda(t)g_u(t, x^*, u^*),$$

em (4.15), segue

$$J(u^*) - J(u) \geq \int_{t_0}^{t_1} [(x^*(t) - x(t))(-\lambda(t)g_x(t, x^*, u^*) - \lambda'(t)) + (u^*(t) - u(t))(-\lambda(t)g_u(t, x^*, u^*))] dt.$$

Usando integração por partes, e lembrando que $\lambda(t_1) = 0$ e $x(t_0) = x^*(t_0)$, temos

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^{t_1} -\lambda'(t)(x^*(t) - x(t)) dt &= \cancel{-(x^*(t) - x(t))\lambda(t)} \Big|_{t_0}^{t_1} + \int_{t_0}^{t_1} \lambda(t)(x^*(t) - x(t))' dt \\ &= \int_{t_0}^{t_1} \lambda(t)(x^*(t) - x(t))' dt. \end{aligned}$$

Sabendo que $x'(t) = g(t, x(t), u(t))$ e $\dot{x}^*(t) = g(t, x^*(t), u^*(t))$, assim podemos escrever

$$\int_{t_0}^{t_1} -\lambda'(t)(x^*(t) - x(t)) dt = \int_{t_0}^{t_1} \lambda(t) [g(t, x^*(t), u^*(t)) - g(t, x(t), u(t))] dt.$$

Logo, obtemos:

$$J(u^*) - J(u) \geq \int_{t_0}^{t_1} \lambda(t) [g(t, x^*, u^*) - g(t, x, u) - (x^* - x)g_x(t, x^*, u^*) - (u^* - u)g_u(t, x^*, u^*)] dt.$$

Como $g(t, x, u)$ é côncava em x e u , pela propriedade da linha tangente, temos

$$g(t, x^*, u^*) - g(t, x, u) \geq (x^* - x)g_x(t, x^*, u^*) + (u^* - u)g_u(t, x^*, u^*)$$

que implica

$$g(t, x^*, u^*) - g(t, x, u) - (x^* - x)g_x(t, x^*, u^*) - (u^* - u)g_u(t, x^*, u^*) \geq 0$$

Levando em conta que $\lambda(t) \geq 0$ e a desigualdade acima, segue

$$\int_{t_0}^{t_1} \lambda(t) [g(t, x^*, u^*) - g(t, x, u) - (x^* - x)g_x(t, x^*, u^*) - (u^* - u)g_u(t, x^*, u^*)] dt \geq 0$$

Portanto, $J(u^*) - J(u) \geq 0$, o que implica $J(u^*) \geq J(u)$. \square

O teorema acima não garante que $J(u^*)$ seja finito. Tais resultados geralmente exigem algumas restrições em f e/ou g . O próximo teorema é um exemplo de um resultado de existência de Fleming e Rishel (1975).

Teorema 4.4. *Seja o conjunto de controles para o problema (4.1), funções integráveis de Lebesgue (em vez de apenas funções contínuas por partes) em $t_0 \leq t \leq t_1$ com valores em \mathbb{R} . Suponha que f é uma função convexa em u , e existam constantes C_4 e $C_1, C_2, C_3 > 0$ e $\beta > 1$, tal que,*

$$\begin{aligned} g(t, x, u) &= \alpha(t, x) + \beta(t, x)u, \\ |g(t, x, u)| &\leq C_1(1 + |x| + |u|), \\ |g(t, x_1, u) - g(t, x, u)| &\leq C_2|x_1 - x|(1 + |u|), \\ f(t, x, u) &\geq C_3|u|^\beta - C_4. \end{aligned}$$

Para todo t com $t_0 \leq t \leq t_1$, x , x_1 , u em \mathbb{R} . Então, existe um controle ótimo u^* que maximiza $J(u)$, com $J(u^*)$ finito.

Demonstração. Veja Fleming e Rishel (1975). □

Em um problema de minimização, a função g deve ser côncava, e a desigualdade relacionada à função f seria invertida. As condições necessárias discutidas até agora referem-se a controles ótimos contínuos por partes, enquanto o teorema de existência mencionado garante apenas a existência de um controle ótimo que é integrável de Lebesgue. Vale lembrar que toda função integrável de Riemann também é integrável de Lebesgue. Para uma abordagem detalhada sobre integração de Lebesgue e teoria da medida, recomenda-se a leitura de Medeiros e Mello (2019). Essa distinção poderia ser resolvida ao ampliar as condições necessárias para funções integráveis de Lebesgue, mas não exploraremos essa ideia aqui. Outros resultados de existência de controle ótimo podem ser encontrados em Filippov (1968).

A unicidade das soluções do sistema de otimalidade implica a unicidade do controle ótimo, caso este exista; entretanto, a recíproca nem sempre é verdadeira. Em geral, podemos provar a unicidade das soluções do sistema de otimalidade para um pequeno intervalo de tempo. Resultados diretos de unicidade são complexos de enunciar e não serão abordados aqui, uma vez que todos os exemplos e aplicações apresentados neste trabalho atendem a algum tipo de resultado de existência e têm sistemas de otimalidade que asseguram a unicidade das soluções em intervalos de tempo suficientemente pequenos. Dessa forma, será suficiente tratar apenas das condições necessárias, como foi feito nos exemplos anteriores.

4.3 Termos de Playoff

Em muitos problemas, também buscamos maximizar (ou minimizar) o valor de uma função em um momento específico, especificamente no final de um intervalo de tempo. Suponha, por exemplo, que você queira minimizar o número de células tumorais no final de um período em um modelo de câncer, ou reduzir o número de indivíduos infectados no tempo final em um modelo epidêmico. Para isso, as condições necessárias devem ser ajustadas de maneira adequada. De forma geral, considere a seguinte configuração:

$$\begin{aligned} \max J(u) &= \max_u \left[\phi(x(t_1)) + \int_{t_0}^{t_1} f(t, x(t), u(t)) dt \right] \\ \text{sujeito a } x' &= g(t, x(t), u(t)), \quad x(t_0) = x_0 \end{aligned}$$

onde $\phi(x(t_1))$ é um objetivo em relação à posição final ou nível populacional, $x(t_1)$. Chamamos de $\phi(x(t_1))$ um termo de *playoff*, que também pode ser referido como termo de resgate. Considere a mudança resultante na derivação das condições necessárias, nosso

funcional objetivo torna-se

$$J(u) = \phi(x(t_1)) + \int_{t_0}^{t_1} f(t, x(t), u(t)) dt.$$

Procedendo como foi feito anteriormente, no cálculo de

$$\lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{J(u^\epsilon) - J(u^*)}{\epsilon} = 0,$$

a única mudança ocorre nas condições no instante final

$$0 = \int_{t_0}^{t_1} (f_x + \lambda g_x + \lambda') \frac{dx^\epsilon}{d\epsilon} \Big|_{\epsilon=0} + (f_u + \lambda g_u) h dt - \left(\lambda(t_1) - \phi'(x(t_1)) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon}(t_1) \right) \Big|_{\epsilon=0}. \quad (4.16)$$

Assim, se escolhermos a variável λ para satisfazer a equação adjunta anterior

$$\lambda'(t) = f_x(t, x^*, u^*) - \lambda(t)g_x(t, x^*, u^*),$$

e também

$$\lambda(t_1) = \phi'(x^*(t_1)),$$

então (4.16) se reduz a:

$$\int_{t_0}^{t_1} (f_u + \lambda g_u) h dt = 0$$

e a condição de optimalidade

$$f_u(t, x^*, u^*) + \lambda g_u(t, x^*, u^*) = 0$$

segue como antes. Assim, a única mudança nas condições necessárias está na condição de transversalidade,

$$\lambda(t_1) = \phi'(x^*(t_1)).$$

Para esclarecer como calcular esta condição adjunta no tempo final, considere o Exemplo 4.2.

Exemplo 4.2. Seja $x(t)$ o número de células tumorais no tempo t (com fator de crescimento exponencial), e $u(t)$ a concentração do medicamento. Desejamos minimizar simultaneamente o número de células tumorais ao final do período de tratamento e os efeitos nocivos acumulados do medicamento no corpo. Assim, o problema é dado por

$$\min_u \quad x(T) + \int_0^T u(t)^2 dt$$

sujeito a

$$\frac{dx(t)}{dt} = \alpha x(t) - u(t), \quad x(0) = x_0 > 0.$$

Este modelo é muito simples e irrealista, o usamos apenas para fins ilustrativos. Um modelo mais sofisticado é apresentado posteriormente.

O termo de *payoff* é $x(T)$ e, portanto, $\phi(s) = s$ implica que $\phi'(s) = 1$. As condições necessárias de otimalidade são derivadas a partir do Hamiltoniano:

$$H = u^2 + \lambda(\alpha x - u)$$

Derivando o Hamiltoniano em relação a u e aplicando a condição de otimalidade, temos:

$$0 = H_u = 2u - \lambda \implies u^* = \frac{\lambda}{2}.$$

A equação adjunta é dada por

$$\frac{d\lambda}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x} = -\alpha\lambda$$

Que pode ser resolvida utilizando o método de separação de variáveis, portanto podemos escrever a equação como

$$\frac{1}{\lambda}d\lambda = -\alpha dt$$

e integrando ambos os lados da equação, resulta em

$$\ln(\lambda) = -\alpha t + c_1 \implies \lambda = Ce^{-\alpha t}$$

onde $C = e^{c_1}$, agora utilizando a condição de transversalidade, segue que

$$\lambda(T) = \phi'(x^*(T)) = 1.$$

Ao calcular $\lambda(T)$ para determinar a constante C na equação adjunta, obtemos

$$\lambda(T) = Ce^{-\alpha T} = 1 \implies C = e^{\alpha T}$$

Portanto, a solução da equação adjunta é

$$\lambda(t) = e^{\alpha T} e^{-\alpha t},$$

ou simplesmente

$$\lambda(t) = e^{\alpha(T-t)},$$

e conseqüentemente, o controle ótimo é dado por

$$u^*(t) = \frac{1}{2}e^{\alpha(T-t)}.$$

Agora, podemos resolver para o estado ótimo

$$x' = \alpha x - u = \alpha x - \frac{1}{2}e^{\alpha(T-t)}, \quad x(0) = x_0$$

Este Problema de Cauchy pode ser resolvida usando o fator integrante. Reorganizando os termos, temos

$$\frac{dx}{dt} - \alpha x = \frac{-e^{\alpha(T-t)}}{2} \quad (4.17)$$

Seja $\mu = e^{\int -\alpha dt} = e^{-\alpha t}$. Multiplicando todos os termos da equação (4.17) por μ , obtemos:

$$e^{-\alpha t} \frac{dx}{dt} - e^{-\alpha t} \alpha x = \frac{-e^{\alpha(T-t)}}{2} e^{-\alpha t}$$

Pela regra do produto, o lado esquerdo pode ser simplificado, resultando em

$$\frac{d}{dt} (e^{-\alpha t} x) = \frac{-e^{\alpha T}}{2} e^{-2\alpha t} \implies d(e^{-\alpha t} x) = \frac{-e^{\alpha T}}{2} e^{-2\alpha t} dt.$$

Integrando ambos os lados

$$e^{-\alpha t} x = \int \frac{-e^{\alpha T}}{2} e^{-2\alpha t} dt,$$

como $\frac{-e^{\alpha T}}{2}$ é constante, segue que

$$\begin{aligned} e^{-\alpha t} x &= \frac{-e^{\alpha T}}{2} \int e^{-2\alpha t} dt \\ \implies e^{-\alpha t} x &= \frac{-e^{\alpha T}}{2} \cdot \frac{e^{-2\alpha t}}{-2\alpha} + C \\ \implies e^{-\alpha t} x &= \frac{e^{\alpha T} e^{-2\alpha t}}{4\alpha} + C \end{aligned}$$

que simplificando, obtém-se

$$x(t) = \frac{e^{\alpha T}}{4\alpha} e^{-\alpha t} + C e^{\alpha t}. \quad (4.18)$$

Utilizando a condição de Cauchy $x(0) = x_0$, temos

$$x_0 = \frac{e^{\alpha T}}{4\alpha} + C,$$

o que implica

$$C = x_0 - \frac{e^{\alpha T}}{4\alpha}. \quad (4.19)$$

Substituindo (4.19) em (4.18), resulta em

$$x(t) = \frac{e^{\alpha T}}{4\alpha} e^{-\alpha t} + \left(x_0 - \frac{e^{\alpha T}}{4\alpha} \right) e^{\alpha t}.$$

Após algumas manipulações algébricas, chegamos à solução final

$$x^*(t) = x_0 e^{\alpha t} + \frac{e^{\alpha T}}{4\alpha} (e^{-\alpha t} - e^{\alpha t}).$$

4.4 Método Forward-Backward Sweep

Como vimos nos anteriormente, qualquer solução para o problema de controle ótimo na forma (4.1) também deve satisfazer as condições:

$$\begin{aligned} x'(t) &= g(t, x(t), u(t)); & x(t_0) &= x_0, \\ \lambda'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial x} = -(f_x(t, x, u) + \lambda(t)g_x(t, x, u)); & \lambda(t_1) &= 0, \\ 0 &= \frac{\partial H}{\partial u} = f_u(t, x, u) + \lambda(t)g_u(t, x, u) & \text{em } u^*, \end{aligned}$$

porém, nem sempre é possível resolver analiticamente as equações diferenciais que surgem ao aplicar essas condições necessárias. Portanto, os métodos numéricos são uma alternativa para obter uma solução aproximada para o problema mencionado. Um desses algoritmos é o método *Forward-Backward Sweep*. Este algoritmo fornece uma aproximação para um controle ótimo contínuo por partes, buscando encontrar u^* . O procedimento consiste em realizar uma série de iterações, nas quais o tempo é percorrido para frente e para trás, até que se alcance a convergência para a solução do problema.

Para isso, considere o intervalo $[t_0, t_1]$, dividimos esse intervalo em N subintervalos, resultando em $N + 1$ pontos específicos de interesse igualmente espaçados, com $t_0 = b_1, b_2, \dots, b_N, b_{N+1} = t_1$. A aproximação para o controle ótimo é representada pelo vetor $\vec{u} = (u_1, u_2, \dots, u_{N+1})$, onde $u_i \approx u(b_i)$. De forma análoga, $\vec{x} = (x_1, x_2, \dots, x_{N+1})$ e $\vec{\lambda} = (\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_{N+1})$ representam aproximações para o estado e o adjunto, respectivamente.

Um esboço geral do algoritmo é apresentado abaixo:

Passo 1: Fazer uma suposição inicial para \vec{u} sobre o intervalo.

Passo 2: Com a condição inicial $x_1 = x(t_0) = x_0$ e os valores de \vec{u} , resolva \vec{x} passo a frente com sua equação diferencial no sistema de otimalidade.

Passo 3: Com a condição de transversalidade $\lambda_{N+1} = \lambda(t_1) = 0$ e os valores de \vec{u} e \vec{x} , resolva $\vec{\lambda}$ para trás de acordo com sua equação diferencial no sistema de otimalidade.

Passo 4: Atualize \vec{u} com os novos valores de \vec{x} e $\vec{\lambda}$ obtidos nos passos 2 e 3 na caracterização do controle ótimo.

Passo 5: Verifique a convergência. Se os valores das variáveis nesta iteração e na iteração anterior estiverem extremamente próximos, retorne os valores atuais como

soluções. Se os valores não estiverem próximos, retorne ao Passo 2.

Algumas observações sobre o algoritmo baseado em Lenhart e Workman (2007):

- Para a suposição inicial, $\bar{u} = 0$ geralmente é suficiente, exceto em casos onde ocorre uma divisão por \bar{u} . Nesses casos, é necessário adotar uma suposição inicial diferente.
- Para os Passos 2 e 3, pode-se utilizar qualquer solucionador padrão de Equações Diferenciais Ordinárias, como os discutidos na Seção 3.3.
- No Passo 4, é necessário usar uma combinação convexa¹ entre os valores de controle anteriores e os valores dados pela caracterização atual, o que ajuda a acelerar a convergência.
- Existem muitos tipos de testes de convergência para o Passo 5. Muitas vezes, é suficiente exigir que $\|u - u_{\text{old}}\|_1 = \sum_{i=1}^{N+1} |u_i - u_{i_{\text{old}}}|$ seja pequeno, onde u é o vetor dos valores estimados do controle na iteração atual, e $u_{i_{\text{old}}}$ é o vetor de valores estimados da iteração anterior. Aqui, $\|\cdot\|_1$ refere-se à norma ℓ_1 para vetores, ou seja, a soma dos valores absolutos dos termos.

Para o passo 4 neste trabalho, adotamos uma combinação convexa utilizando uma média aritmética entre o valor de controle da iteração atual u e o valor resultante da iteração anterior u_{old} , ou seja:

$$\frac{u + u_{\text{old}}}{2}.$$

Além disso para o passo 5, aplicaremos um teste de convergência mais rigoroso, conforme detalhado em Lenhart e Workman (2007). Nesse contexto, estabelecemos a exigência de que o erro relativo seja suficientemente pequeno, isto é,

$$\frac{\|\bar{u} - \bar{u}_{\text{old}}\|_1}{\|\bar{u}\|_1} \leq \delta$$

onde $\delta > 0$ representa a tolerância aceita. Devemos fazer um pequeno ajuste, para permitir controles nulos. Assim, multiplicamos ambos os lados por $\|\bar{u}\|_1$ para eliminar o denominador,

$$\begin{aligned} \|\bar{u} - \bar{u}_{\text{old}}\|_1 &\leq \delta \|\bar{u}\|_1 \\ \Rightarrow \|\bar{u} - \bar{u}_{\text{old}}\|_1 - \delta \|\bar{u}\|_1 &\leq 0. \end{aligned}$$

Portanto, nossa condição é

$$\delta \|\bar{u}\|_1 - \|\bar{u} - \bar{u}_{\text{old}}\|_1 \geq 0$$

ou

¹Uma combinação convexa é uma combinação linear em que os coeficientes de ponderação são não-negativos e somam um.

$$\delta \sum_{i=1}^{N+1} |u_i| - \sum_{i=1}^{N+1} |u_i - u_{i_{\text{old}}}| \geq 0. \quad (4.20)$$

Esse teste é realizado não apenas para o controle u , mas também para as variáveis λ e x . Em todas as simulações que realizaremos posteriormente, utilizaremos $N = 1000$ e $\delta = 0,001$.

O restante desta seção será dedicado à explicação prática do algoritmo por meio de um exemplo retirado de Lenhart e Workman (2007).

Exemplo 4.3.

$$\max_u \int_0^1 (Ax(t) - Bu^2(t)) dt$$

Sujeito a:

$$x'(t) = -\frac{1}{2}x^2(t) + Cu(t), \quad x(0) = x_0 > -2,$$

$$A \geq 0, \quad B > 0.$$

Antes de escrever o código para este exemplo, desenvolvemos o sistema de otimalidade deste problema, observando primeiramente que o Hamiltoniano é:

$$H = Ax - Bu^2 - \frac{1}{2}\lambda x^2 + C\lambda u.$$

Usando a condição de otimalidade:

$$0 = \frac{\partial H}{\partial u} = -2Bu + C\lambda \implies u^* = \frac{C\lambda}{2B}.$$

Também calculamos facilmente a equação adjunta para encontrar:

$$x'(t) = -\frac{1}{2}x^2 + Cu, \quad x(0) = x_0,$$

$$\lambda'(t) = -A + x\lambda, \quad \lambda(1) = 0.$$

Os autores implementaram o código numérico do Exemplo 4.3 utilizando MATLAB, aplicando o método de RK4 para resolver as equações diferenciais. Em nossa abordagem, apresentamos o Código 3, que consiste em uma implementação em Python utilizando a biblioteca NumPy para operações numéricas e, para fins didáticos, o método de Euler para resolver essas equações, sendo o código exibido e comentado em partes a seguir.

```

1 import numpy as np
2
3 def Cod_3(A, B, C, x0):
4     delta = 0.001
5     N = 1000
6     t = np.linspace(0, 1, N + 1)
7     h = 1 / N

```

```

8
9     u = np.zeros(N + 1)
10    x = np.zeros(N + 1)
11    x[0] = x0
12    lambda_ = np.zeros(N + 1)
13
14    test = -1
15    while test < 0:
16

```

Código 3 – Implementação do Algoritmo - Parte 1

A Linha 1 importa a biblioteca NumPy, enquanto a Linha 3 estabelece a função `code3` e define as variáveis A , B , C e x_0 como entradas. Na Linha 6, um vetor \mathbf{t} , que representa a variável de tempo, é criado; a função `linspace` do NumPy gera $N + 1 = 1001$ pontos igualmente espaçados entre 0 e 1, incluindo ambos os extremos. Na Linha 7, o espaçamento entre esses pontos é atribuído à variável h . A Linha 9 estabelece a suposição inicial para \vec{u} , definindo $u_i = 0$ para cada um dos 1001 pontos. As Linhas 10 e 12 declaram os vetores \vec{x} e $\vec{\lambda}$ e definem seu tamanho. O valor inicial de \vec{x} é armazenado na Linha 11. A variável `test`, criada na Linha 14, serve como indicador de convergência e inicia o laço `while` na Linha 15. Esse laço, conforme será demonstrado, implementa o processo de avanço-retorno e, uma vez que a convergência é alcançada, `test` torna-se não negativa, encerrando assim o laço `while`.

```

16        oldu = u.copy()
17        oldx = x.copy()
18        oldlambda = lambda_.copy()
19

```

Código 3 – Implementação do Algoritmo - Parte 2

As linhas 16 a 18 são os primeiros comandos dentro do loop `while`, que inicia o processo de varredura. Nesses comandos, os vetores \vec{u} , \vec{x} e $\vec{\lambda}$ são armazenados como `oldu`, `oldx` e `oldλ`, pois nosso teste de convergência requer os valores das iterações atuais e anteriores. Após registrar os valores atuais, novos valores são gerados nas linhas seguintes.

```

19        for i in range(N):
20            x[i+1] = x[i] + h * (-0.5 * x[i]**2 + C * u[i])
21

```

Código 3 – Implementação do Algoritmo - Parte 3

As Linhas 19 e 20 resolvem \vec{x} avançando no tempo, utilizando o método de Euler.

```

21        for i in range(N):
22            j = N - i
23            lambda_[j-1] = lambda_[j] - h * (-A + lambda_[j] * x[j])
24

```

Código 3 – Implementação do Algoritmo - Parte 4

As Linhas 21 a 23 resolvem $\vec{\lambda}$ retrocedendo no tempo. Observe que o sinal negativo em h indica que estamos retrocedendo no tempo, por isso, o incremento de tempo deve ser, na verdade, $-\frac{1}{N}$.

```

23     u1 = C * lambda_ / (2 * B)
24     u = 0.5 * (u1 + oldu)
25
26     temp1 = delta * np.sum(np.abs(u)) - np.sum(np.abs(oldu - u))
27     temp2 = delta * np.sum(np.abs(x)) - np.sum(np.abs(oldx - x))
28     temp3 = delta * np.sum(np.abs(lambda_)) - np.sum(np.abs(
oldlambda - lambda_))
29     test = min(temp1, min(temp2, temp3))
30     y = np.vstack((t, x, lambda_, u))
31     return y
32

```

Código 3 – Implementação do Algoritmo - Parte 5

A linha 23 apresenta a representação do controle \vec{u} utilizando os novos valores de $\vec{\lambda}$; embora essa representação não seja armazenada diretamente como o controle \vec{u} , ela é salva como um vetor temporário \vec{u}_1 . O controle \vec{u} é definido como a média entre a última iteração de \vec{u} , denotada como \vec{u}_{old} , e a nova representação, que constitui a combinação convexa mencionada anteriormente. As linhas 26, 27 e 28 correspondem aos parâmetros de teste de convergência de cada variável, com $\delta = 0,001$, e na linha 29, a variável de *test* é reatribuída ao mínimo desses três valores. Se o mínimo for não-negativo, ou seja, se todos os três valores forem não-negativos, a convergência é considerada alcançada, conforme descrito na expressão (4.20), e o loop **while** termina; caso contrário, o programa retorna ao início do loop **while** e realiza uma nova iteração. Uma vez que a convergência é atingida, os valores dos vetores finais são armazenados na matriz de saída y .

Lenhart e Workman (2007) desenvolveram um laboratório para simular gráficos do Exemplo 4.3, permitindo a variação de parâmetros para comparação, utilizando MATLAB. Com base nesse laboratório, criamos um em Python, semelhante ao Código 3, fazendo algumas adaptações para utilizar a biblioteca Matplotlib na plotagem dos gráficos. A simulação gerada a partir desse laboratório é apresentada na Figura 4.5. Para esta simulação, adotamos os parâmetros especificados na Tabela 4.1 e variamos o valor inicial x_0 para 2.

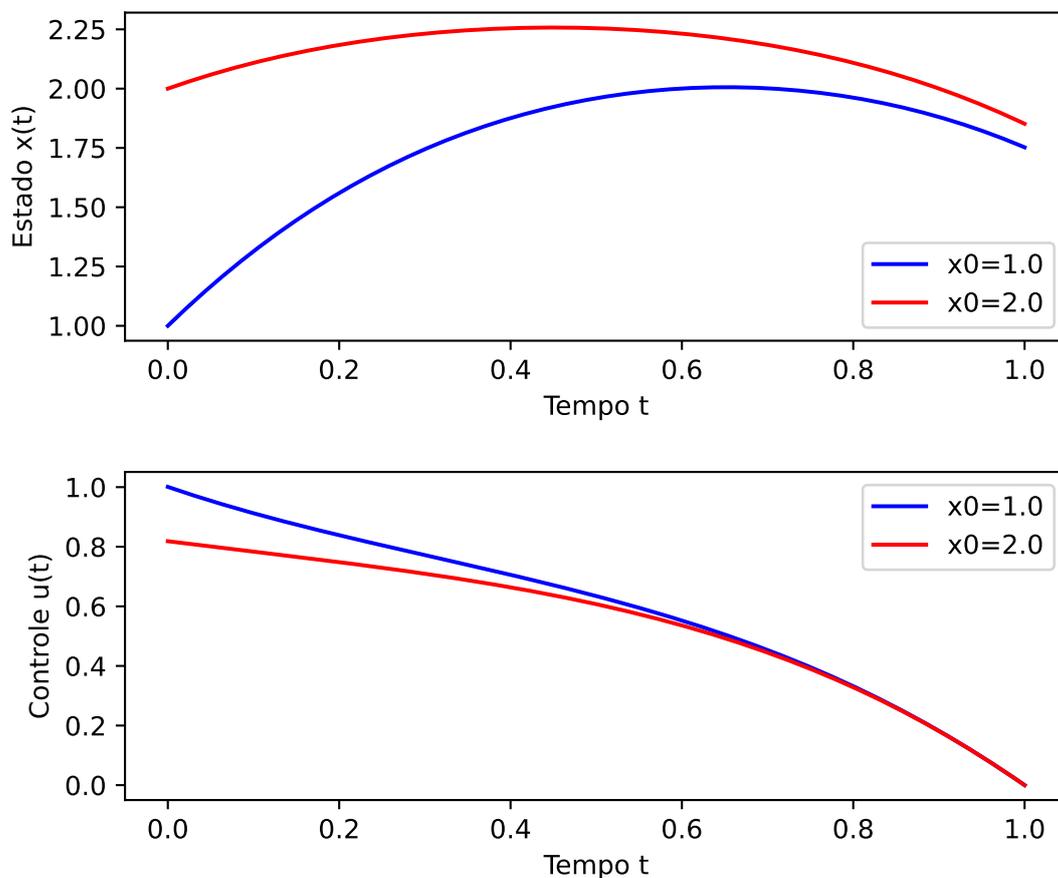
Conforme ilustrado na Figura 4.5, o estado x exibe dinâmicas distintas para $x_0 = 1$ e $x_0 = 2$. Para $x_0 = 1$, o controle u inicia em um valor elevado, resultando em um aumento significativo de x ; ao longo do tempo, u tende a diminuir, aproximando-se de zero. Esse comportamento é consistente com a intenção de maximizar a integral de x . Adicionalmente, buscamos maximizar $-u^2$, o que equivale a minimizar u^2 . A redução de u permite que x enfrente uma diminuição natural em sua taxa, mas a intervenção inicial garante que essa queda não seja tão acentuada.

Tabela 4.1 – Parâmetros exemplo de controle ótimo 4.3.

Parâmetro	Valor
A	1
B	1
C	4
x_0	1

Fonte: Lenhart e Workman (2007).

Figura 4.5 – Estado ótimo e controle para os parâmetros da Tabela 4.1, considerando a variação de x_0 para 2.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Em contraste, para $x_0 = 2$, o controle u começa em um valor mais baixo, refletindo a necessidade de menos controle para alcançar um efeito semelhante no crescimento de x . Apesar do nível inferior, os gráficos mostram que u se aproxima do valor do primeiro cenário, indicando que as duas trajetórias se alinham próximo de $t = 0,6$, sugerindo que o sistema converge para uma solução similar, mesmo com uma condição inicial mais alta.

Simulações adicionais foram realizadas em Lenhart e Workman (2007), variando outros parâmetros para verificar sua influência na solução, e o leitor pode utilizar o laboratório

criado para explorar essas dinâmicas de forma interativa.

4.5 Controles limitados

Em muitos problemas, é necessário impor limites ao controle para obter uma solução realista. Por exemplo, considere um caso em que o controle representa a quantidade de um químico utilizado em um sistema, nesse caso, requeremos que essa quantidade seja não negativa, ou seja, $u \geq 0$. Além disso, o controle pode precisar obedecer a um limite superior, seja por restrições físicas na quantidade de produtos químicos disponíveis ou por regulamentações ambientais que proíbem o uso acima de certo nível.

Primeiramente derivaremos as condições necessárias para esse tipo de problema, como feito anteriormente, considere o problema:

$$\begin{aligned} \max_u \int_{t_0}^{t_1} f(t, x(t), u(t)) dt + \phi(x(t_1)), \\ \text{sujeito a } x'(t) = g(t, x(t), u(t)), \quad x(t_0) = x_0, \\ a \leq u(t) \leq b, \end{aligned}$$

onde a e b são constantes reais fixas e $a < b$. Seja $J(u)$ o funcional objetivo para o controle u , onde $x = x(u)$ é o estado associado, ou seja,

$$J(u) = \int_{t_0}^{t_1} f(t, x(t), u(t)) dt + \phi(x(t_1)).$$

Seja u^* e x^* o par ótimo, considere também $h(t)$ uma função contínua por partes, tal que, exista uma constante positiva ϵ_0 , de forma que $\forall \epsilon \in (0, \epsilon_0]$, $u^\epsilon(t) = u^*(t) + \epsilon h(t)$ é admissível, ou seja,

$$a \leq u^\epsilon(t) \leq b \quad \text{para todo } t.$$

Devido às restrições sobre os controles, a derivada do funcional objetivo pode não ser zero no controle ótimo, uma vez que u^* pode estar nos limites (extremos do seu intervalo) em alguns momentos, podemos apenas conhecer o sinal dessa derivada. Seja $x^\epsilon(t)$ a variável do estado correspondente. Da mesma forma que fizemos no anteriormente, introduzimos uma função $\lambda(t)$ diferenciável por partes e, assim aplicando o T.F.C, segue

$$\begin{aligned} J(u^\epsilon) = \int_{t_0}^{t_1} [f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) + \lambda(t)g(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) + x^\epsilon(t)\lambda'(t)] dt \\ - \lambda(t_0)x_0 + \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1) + \phi(x(t_1)). \end{aligned} \quad (4.21)$$

Como o máximo de $J(u)$ em relação a u ocorre em u^* ,

$$0 \geq \left. \frac{d}{d\epsilon} J(u^\epsilon) \right|_{\epsilon=0} = \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{J(u^\epsilon) - J(u^*)}{\epsilon}. \quad (4.22)$$

Observe que a constante ϵ foi escolhida para ser positiva, de modo que o limite só pode ser tomado de um lado. O numerador de (4.22) é claramente não positivo, uma vez que u^* é maximal. Isso fornece a desigualdade mostrada, em vez da igualdade como na Seção 4.2. Como fizemos anteriormente, escolha a variável adjunta de modo que

$$\lambda'(t) = -[f_x(t, x^*, u^*) + \lambda(t)g_x(t, x^*, u^*)], \quad \lambda(t_1) = \phi'(x^*(t_1)).$$

Então (4.21) e (4.22) se reduzem a

$$0 \geq \int_{t_0}^{t_1} (f_u + \lambda g_u)h \, dt, \quad (4.23)$$

e essa desigualdade vale para toda função h .

Seja s um ponto de continuidade de u^* tal que $a \leq u^*(s) < b$. Suponha que $f_u + \lambda g_u > 0$ em s . Como u^* é contínua em s , então $f_u + \lambda g_u$ também é contínua em s e, portanto, existe um pequeno intervalo I , contendo s , na qual $f_u + \lambda g_u$ é estritamente positiva e $u^* < b$. Seja

$$M = \max\{u^*(t) : t \in I\} < b,$$

e defina uma função h particular por

$$h(t) = \begin{cases} b - M, & \text{se } t \in I, \\ 0, & \text{se } t \notin I. \end{cases}$$

Note que $h > 0$ no intervalo I , pois $b - M > 0$. Além disso, sabemos que

$$a \leq u^*(t) \leq M, \quad (4.24)$$

uma vez que $M < b$. Portanto, para todo $\epsilon \in [0, 1]$, temos

$$0 \leq \epsilon \leq 1.$$

Como $b - M > 0$, segue que

$$0 \leq (b - M)\epsilon \leq b - M, \quad (4.25)$$

e somando as desigualdades (4.24) e (4.25), obtemos

$$a \leq u^*(t) + \epsilon h \leq b,$$

para todo $\epsilon \in [0, 1]$. No entanto,

$$\int_{t_0}^{t_1} (f_u + \lambda g_u)h \, dt = \int_I (f_u + \lambda g_u)h \, dt > 0,$$

devido a escolha de I e h . Isto contradiz (4.23), portanto $f_u + \lambda g_u \leq 0$ para s .

De forma semelhante, seja s um ponto de continuidade de u^* tal que $a < u^*(s) \leq b$. Suponha que $f_u + g_u < 0$ em s . Como feito anteriormente, existe um pequeno intervalo I contendo s no qual $f_u + g_u$ é estritamente negativo e $u^* > a$. Definimos então

$$m = \min\{u^*(t) : t \in I\} > a,$$

e introduzimos uma função h dada por

$$h(t) = \begin{cases} a - m, & \text{se } t \in I, \\ 0, & \text{se } t \notin I. \end{cases}$$

Note que $h < 0$ em I pois $a - m < 0$, uma vez que $a < m$. Considere agora $\epsilon \in [0, 1]$, ou seja $0 \leq \epsilon \leq 1$, e portanto obtemos:

$$0 \geq \epsilon(a - m) \geq a - m,$$

ou melhor

$$a - m \leq \epsilon(a - m) \leq 0, \quad (4.26)$$

pois $a - m < 0$. Além disso,

$$m \leq u^*(t) \leq b, \quad (4.27)$$

para $t \in I$. Somando (4.26) e (4.27), resulta que

$$a \leq u^* + \epsilon h \leq b,$$

para todo $\epsilon \in [0, 1]$. Consequentemente, temos

$$\int_{t_0}^{t_1} (f_u + \lambda g_u) h \, dt = \int_I (f_u + \lambda g_u) h \, dt > 0,$$

o que contradiz (4.23). Assim, concluímos que $f_u + g_u \geq 0$ nos pontos de continuidade s . Em resumo,

$$\begin{aligned} u^*(t) = a &\implies f_u + \lambda g_u \leq 0 \text{ em } t, \\ a < u^*(t) < b &\implies f_u + \lambda g_u = 0 \text{ em } t, \\ u^*(t) = b &\implies f_u + \lambda g_u \geq 0 \text{ em } t. \end{aligned}$$

De forma equivalente pela contrapositiva, tem-se

$$f_u + \lambda g_u > 0 \text{ em } t \implies u^*(t) \neq a, \quad (4.28)$$

$$f_u + \lambda g_u \neq 0 \text{ em } t \implies u^*(t) = a \text{ ou } u^*(t) = b, \quad (4.29)$$

$$f_u + \lambda g_u < 0 \text{ em } t \implies u^*(t) \neq b. \quad (4.30)$$

A partir das expressões (4.28) e (4.29), concluímos que, se $f_u + \lambda g_u > 0$, então $u^*(t)$ deve ser igual a b . Isso ocorre porque se $f_u + \lambda g_u > 0$, pela primeira condição, $u^*(t)$ não pode ser igual a a , além disso, como $f_u + \lambda g_u$ é estritamente positivo, é diferente de 0, o que implica que $u^*(t)$ só pode ser b .

De maneira semelhante, considerando as expressões (4.29) e (4.30), deduzimos que $f_u + \lambda g_u < 0$ implica $u^*(t) = a$. Por fim, se $f_u + \lambda g_u = 0$, então $a \leq u^*(t) \leq b$. Nos pontos em que u^* não é contínua, não há necessidade de preocupação, pois tais discontinuidades não impactam o funcional objetivo. Essas novas condições necessárias podem ser expressas em termos do Hamiltoniano, assim como as condições estabelecidas até o momento. Considere o Hamiltoniano H , dado por

$$H(t, x, u, \lambda) = f(t, x, u) + \lambda g(t, x, u),$$

as condições necessárias para x^* e λ permanecem inalteradas, em particular

$$\begin{aligned} x'(t) &= \frac{\partial H}{\partial \lambda}, \quad x(t_0) = x_0, \\ \lambda'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial x}, \quad \lambda(t_1) = \phi'(x(t_1)), \end{aligned}$$

e segue que

$$\begin{cases} u^* = a & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} < 0 \\ a \leq u^* \leq b & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} = 0 \\ u^* = b & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} > 0 \end{cases} \quad (4.31)$$

Uma versão do Princípio do Máximo de Pontryagin também se aplica neste contexto. Ela é essencialmente a mesma que a do Teorema 4.1, com a diferença de que a maximização é realizada sobre todos os *controles admissíveis*, ou seja, todos os controles que respeitam os limites estabelecidos. Em particular, o controle ótimo u^* maximiza H pontualmente em relação a $a \leq u \leq b$. Se tivermos um problema de minimização, então u^* é escolhido para minimizar H pontualmente, portanto as desigualdades da primeira e terceira linha

de (4.31) são invertidas, ou seja

$$\begin{cases} u^* = a & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} > 0 \\ a \leq u^* \leq b & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} = 0 . \\ u^* = b & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} < 0 \end{cases} \quad (4.32)$$

Para resolver numericamente um problema com controles limitados, é necessária uma pequena modificação no método Forward-Backward Sweep apresentado na Seção 4.4. As equações de estado e adjunta não são diretamente influenciadas pelos limites, permitindo que sejam resolvidas da mesma maneira que anteriormente. A única alteração se dá na caracterização do controle. Para ilustrar essa modificação, considere o seguinte exemplo.

Exemplo 4.4. Seja

$$\max_u \int_0^1 (Ax(t) - u^2(t)) dt$$

Sujeito a

$$\begin{aligned} x'(t) &= -\frac{1}{2}x^2(t) + Cu(t), & x(0) &= x_0 > -2, \\ M_1 &\leq u(t) \leq M_2, & A &\geq 0. \end{aligned}$$

Note que este exemplo é semelhante ao Exemplo 4.3, mas considera $B = 1$ e impõe limitações em u . o Hamiltoniano é dado por:

$$H = Ax - u^2 - \frac{1}{2}\lambda x^2 + C\lambda u.$$

As condições adjuntas e de transversalidade são

$$\lambda'(t) = -\frac{\partial H}{\partial x} = -A + x\lambda, \quad \lambda(1) = 0.$$

Precisamos determinar a caracterização de u^* . Para isso, consideremos a derivada parcial do Hamiltoniano em relação a u :

$$\frac{\partial H}{\partial u} = -2u + C\lambda. \quad (4.33)$$

Agora, examinemos os três casos, baseados em (4.31):

1. $\frac{\partial H}{\partial u} < 0 \implies u(t) = M_1.$

Utilizando (4.33), temos:

$$-2M_1 + C\lambda < 0 \implies M_1 > \frac{C\lambda}{2}.$$

$$2. \frac{\partial H}{\partial u} = 0$$

De (4.33), segue:

$$-2u + C\lambda = 0 \implies u = \frac{C\lambda}{2},$$

o que, por (4.31), implica:

$$M_1 \leq \frac{C\lambda}{2} \leq M_2.$$

$$3. \frac{\partial H}{\partial u} > 0 \implies u(t) = M_2$$

Logo, utilizando (4.33), temos:

$$-2M_2 + C\lambda > 0 \implies M_2 < \frac{C\lambda}{2}.$$

Observe a recorrência da expressão $\frac{C\lambda}{2}$. Quando o controle está no limite superior, essa expressão é estritamente maior que M_2 . Da mesma forma, quando o controle está no limite inferior, a expressão é estritamente menor que M_1 . Assim, uma forma compacta de escrever o controle ótimo é:

$$u^* = \min\left(M_2, \max\left(M_1, \frac{C\lambda(t)}{2}\right)\right).$$

Essa expressão pode ser vista como uma truncagem de $\frac{C\lambda}{2}$ dentro dos limites superiores e inferiores, sendo importante ressaltar que essa truncagem ocorre em função do problema específico.

Portanto, para este problema, basta modificar o código 3 para os limites e fixar $B = 1$. Precisamos apenas alterar a caracterização de u^* conforme mencionado. Lembre-se de que a caracterização de u^* no código 3 era dada por:

```

23     u1 = C * lambda_ / (2 * B)
24     u = 0.5 * (u1 + oldu)
25

```

Código 4 – Caracterização de u^* não limitado no código 3.

Devemos simplesmente mudar para:

```

23     u1 = np.maximum(M1, np.minimum(C * lambda_ / 2, M2))
24     u = 0.5 * (u1 + oldu)
25

```

Código 5 – Caracterização de u^* considerando a limitação.

A partir daí, geramos um novo laboratório, realizando algumas outras modificações para variar os limites do controle.

Considerando uma abordagem semelhante à apresentada na seção anterior, faremos simulações para esse problema de controle limitado. A simulação foi realizada utilizando

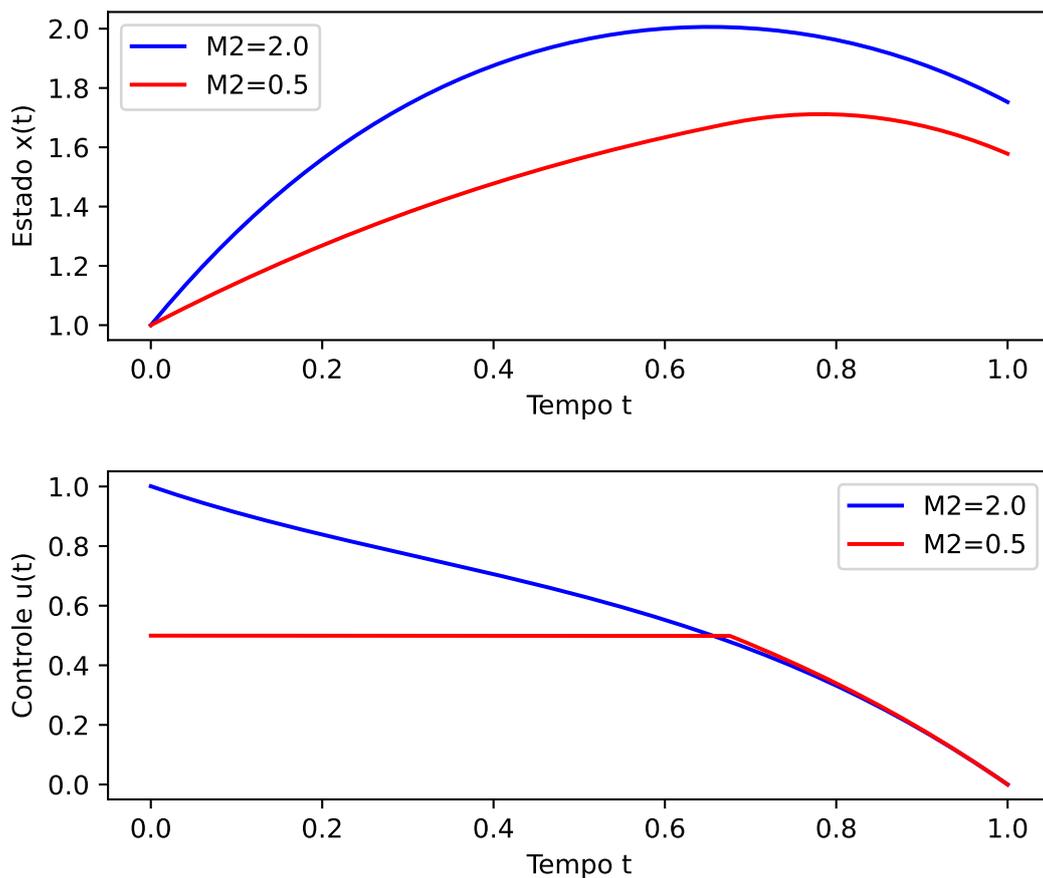
os parâmetros da Tabela 4.2. Nesta simulação, o limite superior M_2 foi variado para 0,5. O resultado obtido pode ser observado na Figura 4.6.

Tabela 4.2 – Parâmetros para simulação do exemplo de controle limitado.

Parâmetro	Valor
A	1
C	4
x_0	1
M_1	0
M_2	2

Fonte: Lenhart e Workman (2007).

Figura 4.6 – Estado ótimo e controle para os parâmetros da Tabela 4.2, considerando a variação de M_2 para 0,5.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Na figura 4.6, observa-se que a trajetória do controle e do estado, considerando $M_2 = 2$, é equivalente à apresentada na figura 4.5 da Seção 4.4 para $x_0 = 1$. Essa equivalência ocorre porque, quando a solução ótima do problema permanece dentro dos limites estabelecidos,

a solução permanece inalterada. No entanto, ao adotarmos um limite superior menor para o controle, observamos na Figura 4.6 uma redução no estado.

5 Modelos de Crescimento Tumoral

Os modelos matemáticos para o desenvolvimento e tratamento do câncer são frequentemente elaborados de maneira estruturada, começando com componentes que descrevem aspectos fundamentais da doença e incorporando complexidades adicionais. Um elemento central em qualquer abordagem é o modelo de crescimento do tumor. Devido à complexidade do câncer, é evidente que não é possível elaborar um modelo matemático que capture seu desenvolvimento completo ao longo do tempo (Ledzewicz; Schättler, 2015). Portanto os modelos existentes têm validade restrita a estágios específicos da evolução tumoral e a variantes da doença.

Segundo Ledzewicz e Schättler (2015) a questão sobre qual modelo é mais realista é mal formulada, pois as populações de células cancerígenas podem se comportar de maneira distinta, dependendo do tipo e das condições da doença. Portanto, a diversidade dos modelos de crescimento do câncer é compreensível.

Neste capítulo, introduzimos os principais tipos de modelos matemáticos clássicos que são comumente usados para descrever o crescimento de tumores por meio de EDOs. Para isso, utilizamos as referências Ledzewicz e Schättler (2015), Preziosi (2003) e Rodrigues (2011). Iniciamos nossa abordagem com um modelo geral que descreve o crescimento de uma população de células, seguindo a estrutura apresentada por Ledzewicz e Schättler (2015). Este modelo pode ser expresso de forma geral como:

$$\frac{dN}{dt} = NF(N), \quad (5.1)$$

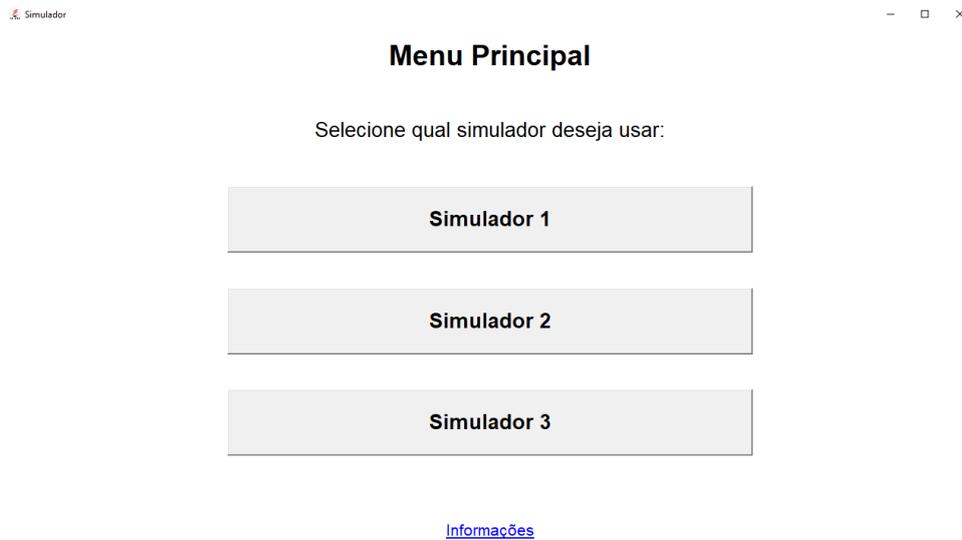
onde N denota o tamanho da população em função do tempo, que pode ser medido em termos de volume, número de células, ou densidade celular. Assim assumimos $N > 0$. A função $F(N)$ descreve a taxa líquida de proliferação, calculada como a diferença entre a taxa de proliferação das células, $\pi = \pi(N)$, e a taxa de morte, $\mu = \mu(N)$, regida pela apoptose¹. Geralmente é difícil determinar separadamente as taxas de proliferação π e de morte μ a partir de dados experimentais e, portanto, frequentemente utiliza-se a taxa líquida de proliferação $F(N)$ (Ledzewicz; Schättler, 2015). Neste contexto, investigaremos as diferentes formas que $F(N)$ pode assumir para descrever os modelos de crescimento tumoral, como o exponencial, Gompertz, logístico e logístico generalizado, a partir da equação geral (5.1).

Com o objetivo de estudar de maneira didática os diferentes modelos de crescimento tumoral, desenvolvemos um software com interface gráfica em Python, projetado para realizar simulações das soluções desses modelos, que serão apresentadas posteriormente, com base em parâmetros fornecidos pelo usuário. O software inclui três simuladores, dos quais

¹Apoptose é uma forma de morte celular programada, ou “suicídio celular”.

dois serão explorados ao longo deste capítulo, e está disponível tanto no formato executável quanto como código-fonte, podendo ser acessado no GitHub² (<https://github.com/ojeffbarbosa>), onde todas as informações necessárias estão disponíveis. Para o desenvolvimento do software utilizamos diversas bibliotecas Python, como NumPy para cálculos matemáticos, matplotlib para geração e exibição de gráficos, e Tkinter para a criação da interface gráfica, entre outras. O menu principal do software é apresentado na Figura 5.1.

Figura 5.1 – Menu do software desenvolvido.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Com estas ferramentas, prosseguiremos para o estudo detalhado dos modelos de crescimento tumoral.

5.1 Modelo exponencial

Em intervalos de tempo curtos e sob condições ambientais relativamente constantes, é razoável assumir que as taxas de proliferação e morte celular são constantes, ou seja $F(N) = r$. Nesse contexto, o crescimento da população celular pode ser modelado por

$$\frac{dN}{dt} = rN(t),$$

onde $r > 0$ é a taxa de crescimento. Se a população inicial de células tumorais no instante $t = 0$ é $N(0) = n_0 > 0$, então temos o seguinte Problema de Cauchy:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN(t), \\ N(0) = n_0. \end{cases} \quad (5.2)$$

²GitHub é uma plataforma de desenvolvimento colaborativo que permite armazenar, compartilhar e gerenciar projetos de software.

Este Problema de Cauchy pode ser resolvido por meio do método de separação de variáveis. Primeiramente, reescrevemos a equação diferencial na forma

$$\frac{1}{N(t)} dN(t) = r dt.$$

Integrando ambos os lados da equação, obtemos

$$\int \frac{1}{N(t)} dN(t) = \int r dt \implies \ln(N(t)) = rt + C_1.$$

onde C_1 é uma constante de integração. Aplicando a exponencial em ambos os lados, chegamos a

$$N(t) = e^{rt+C_1} = e^{C_1} e^{rt}.$$

Podemos definir $e^{C_1} = C_2$, portanto, a solução geral é expressa como

$$N(t) = C_2 e^{rt}.$$

Utilizando a condição inicial $N(0) = n_0$, obtemos

$$n_0 = C_2.$$

Finalmente, substituindo $n_0 = C_2$ na expressão para $N(t)$, obtemos a solução explícita do problema de valor inicial (5.2), que é dada por

$$N(t) = n_0 e^{rt}. \tag{5.3}$$

Observando a solução acima, notamos que, à medida que o tempo aumenta, temos

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

Neste modelo, não há restrições ao crescimento celular, considerando que todos os nutrientes e outros fatores essenciais estão disponíveis em abundância. Como resultado, o modelo prevê um crescimento ilimitado. Por isso, o modelo exponencial é frequentemente utilizado para descrever o crescimento de tumores nas fases iniciais, como na fase avascular e no início da fase vascular.

Para um tumor em fase de crescimento exponencial, utilizando a equação (5.3) e considerando $N(0) = n_0$ e o tempo de duplicação T_d , temos $N(T_d) = 2n_0$. Isso resulta em

$$2n_0 = n_0 e^{rT_d},$$

que, ao simplificar, temos

$$2 = e^{rT_d}.$$

Tomando o logaritmo natural de ambos os lados e isolando r , obtemos:

$$\ln(2) = rT_d$$

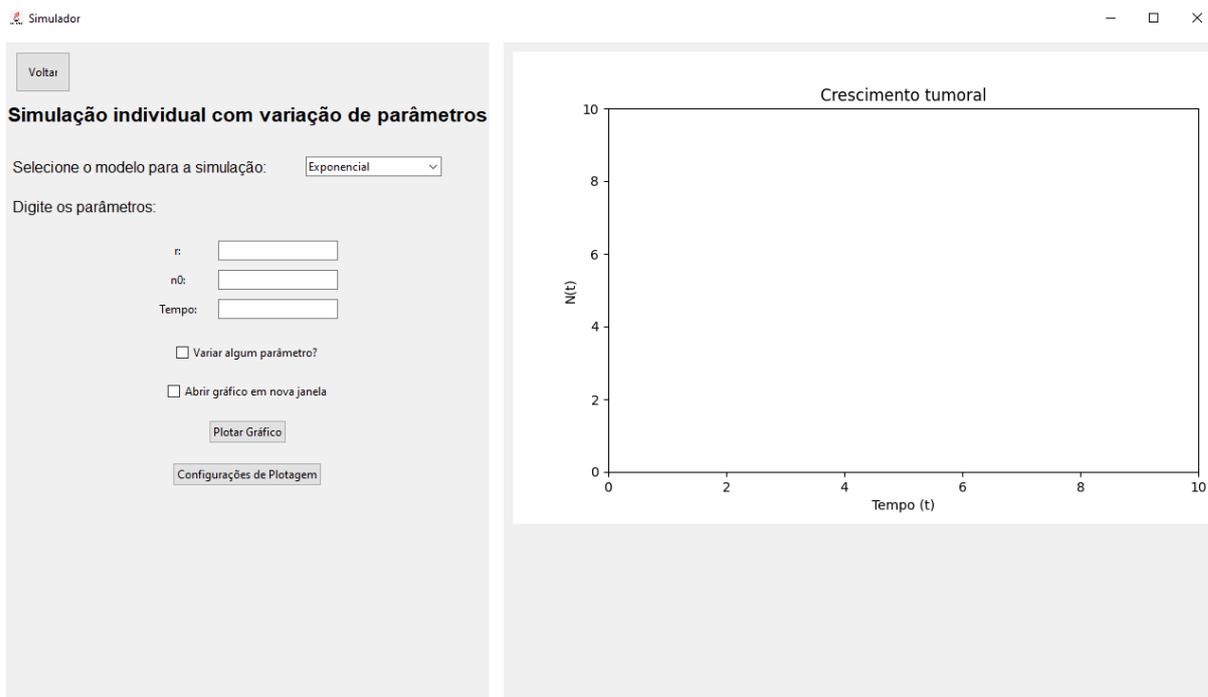
o que implica

$$r = \frac{\ln(2)}{T_d}. \quad (5.4)$$

A expressão (5.4) estabelece uma relação entre a taxa de crescimento do tumor r e o tempo de duplicação T_d do tumor. Quanto menor for o tempo de duplicação, maior será a taxa de crescimento do tumor.

Utilizaremos, a seguir, o Simulador 1, que permite realizar simulações individuais dos modelos, com a possibilidade de variação dos parâmetros para comparação entre diferentes cenários. A interface do Simulador 1 pode ser visualizada na Figura 5.2.

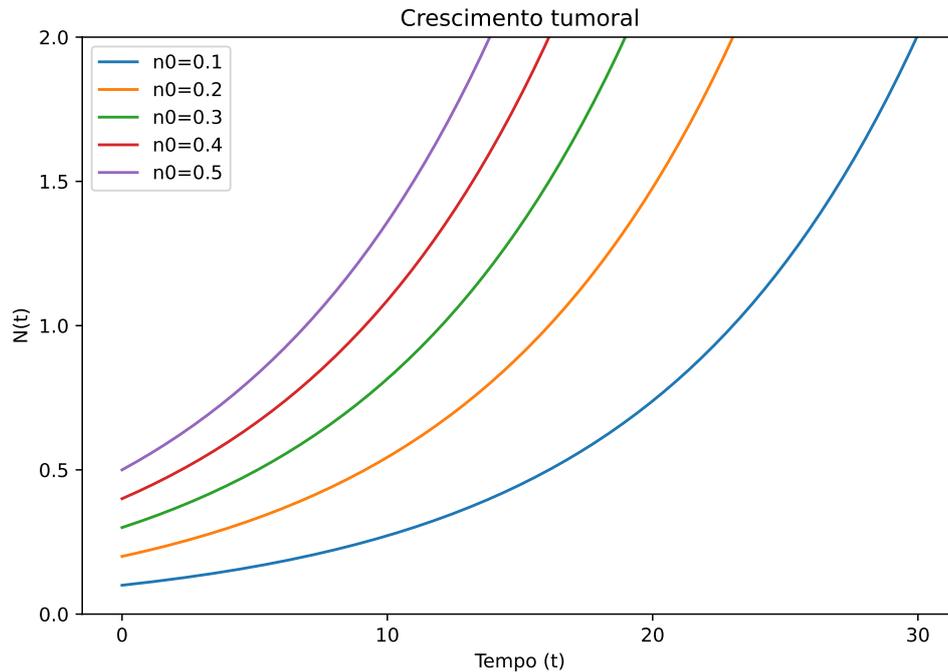
Figura 5.2 – Interface do Simulador 1.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Na caixa de seleção de modelos, escolhemos o modelo exponencial e utilizamos o parâmetro $r = 0,1$, conforme extraído de Preziosi (2003). A simulação apresentada na Figura 5.3 exibe a evolução temporal de $N(t)$, que representa uma população de células cancerígenas para diferentes valores de n_0 considerando o tempo máximo igual a 30. A simulação foi realizada utilizando a opção de variação de parâmetros disponível no simulador.

Figura 5.3 – Evolução de $N(t)$ para diferentes valores de n_0 segundo o modelo exponencial.



Como observado, à medida que o tumor cresce, esse modelo se torna inadequado, pois a taxa líquida de proliferação celular, $F(N)$, tende a diminuir devido à escassez de oxigênio e nutrientes, intensificando a competição entre as células tumorais. Como resultado, a taxa de crescimento (π) do tumor diminui, enquanto a taxa de morte celular (μ) aumenta. Assim, o modelo exponencial, que prevê um crescimento ilimitado, não se ajusta a períodos mais longos.

Se houver um ponto K em que essas taxas se igualem ($\pi(K) = \mu(K)$), então K torna-se um ponto de equilíbrio para o crescimento do tumor. Dado que o tumor inicia pequeno, K estabelece um limite superior para a população, resultando em $\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t) = K$. Esse limite, conhecido como capacidade de suporte, representa o tamanho máximo que o tumor pode teoricamente atingir. Infelizmente, na maioria dos casos, K é muito maior do que o compatível com a sobrevivência do hospedeiro (Ledzewicz; Schättler, 2015).

No início, quando o tumor é pequeno ($N \ll K$), a influência de fatores limitantes, como a escassez de recursos, é mínima, permitindo que o modelo exponencial seja uma boa aproximação. No entanto, à medida que o tumor cresce, esses fatores tornam-se significativos, e o modelo precisa ser ajustado. Para esses casos, os modelos de crescimento logístico e de Gompertz são comumente utilizados.

5.2 Modelo de Gompertz

O modelo de Gompertz, desenvolvido por Benjamin Gompertz em 1825, inicialmente como um modelo demográfico para a mortalidade, foi posteriormente adaptado para des-

crever o crescimento de tumores. É uma das equações mais amplamente utilizadas para descrever o crescimento tumoral em suas fases posteriores. A taxa líquida de proliferação celular é expressa pela função

$$F(N) = a - r \ln(N), \quad (5.5)$$

onde $a > 0$ e $r > 0$ são constantes. A função $F(N)$ decresce com N , e o valor de estabilidade de N , que representa a capacidade limite da população de células tumorais, é denotado por K . Este valor é obtido ao considerar $F(N) = 0$, ou seja,

$$0 = a - r \ln(N_{max}) \implies \ln(N_{max}) = \frac{a}{r} \implies N_{max} = e^{\frac{a}{r}}.$$

Portanto, considerando $N_{max} = K$, como $0 = a - r \ln(K)$, podemos tomar $a = r \ln(K)$ e reescrever a equação (5.5) como:

$$\begin{aligned} F(N) &= a - r \ln(N) = r \ln(K) - r \ln(N) \\ \implies F(N) &= r(\ln(K) - \ln(N)). \end{aligned}$$

Utilizando propriedades de logaritmos, podemos combinar os termos $\ln(K)$ e $\ln(N)$, e portanto, a taxa líquida de proliferação no modelo de Gompertz pode ser expressa como:

$$F(N) = r \ln\left(\frac{K}{N}\right). \quad (5.6)$$

Atualmente, a função (5.5) é mais utilizada na forma (5.6) (Ledzewicz; Schättler, 2015). Substituindo a expressão (5.6) na forma geral (5.1), a equação diferencial resultante para a população de células do tumor torna-se

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t) \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right), \quad (5.7)$$

e definindo $N(0) = n_0 > 0$, onde n_0 é a população inicial de células tumorais, formulamos o seguinte Problema de Valor Inicial (PVI):

$$\begin{cases} \frac{dN(t)}{dt} = rN(t) \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right), \\ N(0) = n_0. \end{cases} \quad (5.8)$$

A solução do PVI (5.8) pode ser obtida utilizando o método de separação de variáveis, podemos reescrever a expressão como

$$\frac{dN(t)}{N \ln\left(\frac{K}{N}\right)} = r dt,$$

e integrando ambos os lados da equação, segue que

$$\int \frac{dN(t)}{N \ln\left(\frac{K}{N}\right)} = \int r dt \quad (5.9)$$

para resolver a integral $\int \frac{dN(t)}{N(t) \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)}$, aplicamos a mudança de variável $u = \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)$, o que nos dá $-N(t)du = dN(t)$. Substituindo essas expressões, a integral se torna

$$\int \frac{-N(t)}{N(t)u} du = \int \frac{-1}{u} du = -\ln(u) + c_1 = -\ln\left(\ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)\right) + c_1.$$

Em seguida, calculamos

$$\int r dt = rt + c_2,$$

a substituição de ambas as soluções em (5.9) nos leva a

$$-\ln\left(\ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)\right) + C_1 = rt + C_2.$$

Definindo uma constante C como $C_1 - C_2$, podemos reescrever a equação como

$$-\ln\left(\ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)\right) + C = rt. \quad (5.10)$$

Para determinar C , utilizamos a condição inicial $N(0) = n_0$

$$-\ln\left(\ln\left(\frac{K}{n_0}\right)\right) + C = 0 \implies C = \ln\left(\ln\left(\frac{K}{n_0}\right)\right)$$

Substituindo C na equação (5.10), temos

$$\begin{aligned} -\ln\left(\ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)\right) + \ln\left(\ln\left(\frac{K}{n_0}\right)\right) &= rt \\ \implies \ln\left(\ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)\right) - \ln\left(\ln\left(\frac{K}{n_0}\right)\right) &= -rt. \end{aligned}$$

Aplicando propriedades de logaritmos, podemos simplificar para:

$$\begin{aligned} \ln\left(\frac{\ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)}{\ln\left(\frac{K}{n_0}\right)}\right) &= -rt \\ \implies \frac{\ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)}{\ln\left(\frac{K}{n_0}\right)} &= e^{-rt} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\Rightarrow \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right) &= e^{-rt} \ln\left(\frac{K}{n_0}\right) \\ \Rightarrow \frac{K}{N(t)} &= e^{e^{-rt} \ln\left(\frac{K}{n_0}\right)}.\end{aligned}$$

Finalmente, resolvendo para $N(t)$, temos

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

Assim, a população de células tumorais no tempo t é dada por:

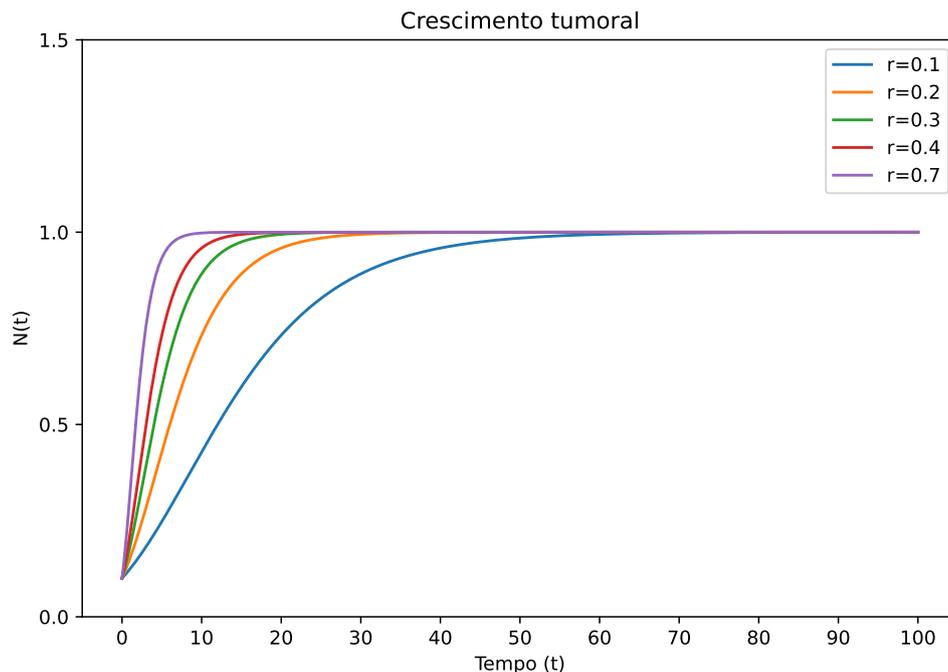
$$N(t) = K \left(\frac{n_0}{K}\right)^{e^{-rt}}. \quad (5.11)$$

Analisando a solução do modelo de Gompertz (5.11), observamos que à medida que o tempo t aumenta, o termo e^{-rt} decresce exponencialmente ($\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-rt} = 0$), fazendo com que a razão $\left(\frac{n_0}{K}\right)$ se aproxime de 1. Isso significa que

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t) = K.$$

Portanto, o modelo de Gompertz prevê que, a longo prazo, a população de células tumorais tende a estabilizar-se em K , a capacidade de suporte do ambiente, independentemente do valor inicial n_0 , conforme discutido anteriormente.

Figura 5.4 – Simulação da solução de Gompertz para $n_0 = 0,1$, $k = 1$, $t = 100$ e diferentes valores de r .



Fonte: Elaborado pelo autor.

A Figura 5.4 exibe a evolução temporal da solução do modelo de Gompertz, considerando $n_0 = 0.1$, $K = 1$ e $t = 100$, para diferentes valores de r . Os parâmetros utilizados foram retirados de Preziosi (2003). Observa-se que, quanto maior o valor de r , mais rapidamente $N(t)$ converge para a capacidade de suporte K .

5.3 Modelo Logístico e Logístico Generalizado

Outro modelo fenomenológico clássico de crescimento, baseado na competição entre processos associados à proliferação e à morte, é a lei logística generalizada:

$$F(N) = \frac{r}{v} \left(1 - \left(\frac{N(t)}{K} \right)^v \right), \quad r > 0, \quad v > 0. \quad (5.12)$$

Substituindo $F(N)$ na forma geral (5.1), obtemos a seguinte equação diferencial:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \frac{r}{v} N(t) \left(1 - \left(\frac{N(t)}{K} \right)^v \right), \quad (5.13)$$

definindo $N(0) = n_0 > 0$, onde n_0 é a população inicial de células tumorais, o Problema de Cauchy associado é formulado como:

$$\begin{cases} \frac{dN(t)}{dt} = \frac{r}{v} N(t) \left(1 - \left(\frac{N(t)}{K} \right)^v \right) \\ N(0) = n_0. \end{cases} \quad (5.14)$$

O modelo clássico de crescimento logístico ($v = 1$) foi introduzido em 1838 por Verhulst em seus estudos sobre crescimento populacional para descrever uma população biológica auto-limitante, sob a suposição de que a taxa de reprodução é proporcional tanto à população existente quanto à quantidade de recursos disponíveis. O problema de valor inicial correspondente ao modelo de Verhulst é:

$$\begin{cases} \frac{dN(t)}{dt} = r N(t) \left(1 - \frac{N(t)}{K} \right), \\ N(0) = n_0. \end{cases} \quad (5.15)$$

A versão generalizada (5.14), foi utilizada por Richards na década de 1930 com $v > 0$, que permite distinguir entre cânceres de crescimento lento e rápido, dependendo da escolha de v , o crescimento pode saturar mais ou menos rapidamente (Ledzewicz; Schättler, 2015). A solução do modelo logístico generalizado (5.14) é obtida pelo método de separação de variáveis, podemos escrever a expressão como

$$\frac{dN(t)}{N(t) \left(1 - \left(\frac{N(t)}{K} \right)^v \right)} = \frac{r}{v} dt,$$

que integrando ambos os lados da equação, obtemos

$$\int \frac{dN(t)}{N(t) \left(1 - \left(\frac{N(t)}{K}\right)^v\right)} = \int \frac{r}{v} dt,$$

a integral do lado esquerdo da equação pode ser resolvida aplicando uma mudança de variável, e em seguida utilizando o método de decomposição em frações parciais. Após resolver as integrais, segue que

$$\begin{aligned} \ln(N(t)) - \frac{\ln\left(1 - \left(\frac{N(t)}{K}\right)^v\right)}{v} &= \frac{r}{v}t + c \\ \Rightarrow \frac{-v \ln(N(t)) + \ln\left(1 - \left(\frac{N(t)}{K}\right)^v\right)}{v} &= -\frac{r}{v}t - c \\ \Rightarrow -\ln(N(t)^v) + \ln\left(1 - \left(\frac{N(t)}{K}\right)^v\right) &= -rt - vc \\ \Rightarrow \ln\left(\frac{1 - \left(\frac{N(t)}{K}\right)^v}{N(t)^v}\right) &= -rt - vc \end{aligned} \quad (5.16)$$

Como $N(0) = n_0$, substituindo em (5.16), temos

$$-vc = \ln\left(\frac{1 - \left(\frac{n_0}{K}\right)^v}{n_0^v}\right) \quad (5.17)$$

Substituindo (5.17) em (5.16), obtém-se

$$\ln\left(\frac{1 - \left(\frac{N(t)}{K}\right)^v}{N(t)^v}\right) = -rt + \ln\left(\frac{1 - \left(\frac{n_0}{K}\right)^v}{n_0^v}\right). \quad (5.18)$$

Aplicando exponencial em toda a equação e simplificando, segue que

$$\begin{aligned} e^{\ln\left(\frac{1 - \left(\frac{N(t)}{K}\right)^v}{N(t)^v}\right)} &= e^{-rt + \ln\left(\frac{1 - \left(\frac{n_0}{K}\right)^v}{n_0^v}\right)} \\ \Rightarrow \frac{1 - \left(\frac{N(t)}{K}\right)^v}{N(t)^v} &= e^{-rt} \cdot \frac{1 - \left(\frac{n_0}{K}\right)^v}{n_0^v} \\ \Rightarrow \frac{1}{N(t)^v} - \frac{1}{K^v} &= e^{-rt} \cdot \frac{K^v - n_0^v}{(Kn_0)^v} \\ \Rightarrow \frac{1}{N(t)^v} &= \frac{n_0^v + (K^v - n_0^v)e^{-rt}}{(Kn_0)^v} \end{aligned}$$

$$\Rightarrow N(t)^v = \frac{(Kn_0)^v}{n_0^v + (K^v - n_0^v)e^{-rt}},$$

portanto, a população de células tumorais no tempo t é dada por

$$N(t) = K \left(\frac{n_0^v}{n_0^v + (K^v - n_0^v)e^{-rt}} \right)^{\frac{1}{v}}. \quad (5.19)$$

Para o modelo de Verhulst (5.15), que corresponde a $v = 1$, a solução é simplificada para

$$N(t) = \frac{Kn_0}{n_0 + (K - n_0)e^{-rt}}.$$

Em ambas as soluções, tanto para o modelo logístico quanto para o modelo logístico generalizado, a população $N(t)$ tende assintoticamente ao valor K conforme $t \rightarrow +\infty$, isto é,

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t) = K.$$

Conforme discutido por Rodrigues (2011), a equação (5.13) se reduz ao modelo de Gompertz quando $v \rightarrow 0^+$. De fato, a partir da expressão (5.13), podemos reescrever o termo $\left(\frac{N(t)}{K}\right)^v$ utilizando a função exponencial:

$$\left(\frac{N(t)}{K}\right)^v = e^{v \ln\left(\frac{N(t)}{K}\right)}.$$

Para simplificar essa expressão, aplicamos a série de Maclaurin de e^x , pois a função exponencial pode ser representada por essa soma infinita de potências em torno de $x = 0$:

$$e^x = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{x^n}{n!}.$$

Substituindo $x = v \ln\left(\frac{N(t)}{K}\right)$, temos

$$e^{v \ln\left(\frac{N(t)}{K}\right)} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\left(v \ln\left(\frac{N(t)}{K}\right)\right)^n}{n!}.$$

Agora, substituímos essa expansão na equação diferencial original, obtendo

$$\frac{dN(t)}{dt} = \frac{r}{v} N(t) \left(1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\left(v \ln\left(\frac{N(t)}{K}\right)\right)^n}{n!} \right).$$

Simplificando os termos no somatório, segue que

$$\frac{dN(t)}{dt} = \frac{r}{v} N(t) \left(1 - 1 - v \ln\left(\frac{N(t)}{K}\right) - \sum_{n=2}^{\infty} \frac{\left(v \ln\left(\frac{N(t)}{K}\right)\right)^n}{n!} \right),$$

o que resulta em

$$\frac{dN(t)}{dt} = \frac{r}{v} N(t) \left(-v \ln \left(\frac{N(t)}{K} \right) - \sum_{n=2}^{\infty} \frac{\left(v \ln \left(\frac{N(t)}{K} \right) \right)^n}{n!} \right).$$

Cancelando v no lado direito da expressão acima, obtemos

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t) \left(-\ln \left(\frac{N(t)}{K} \right) - \sum_{n=2}^{\infty} \frac{v^{n-1}}{n!} \left(\ln \left(\frac{N(t)}{K} \right) \right)^n \right).$$

Quando $v \rightarrow 0^+$, os termos do somatório desaparecem, e portanto

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

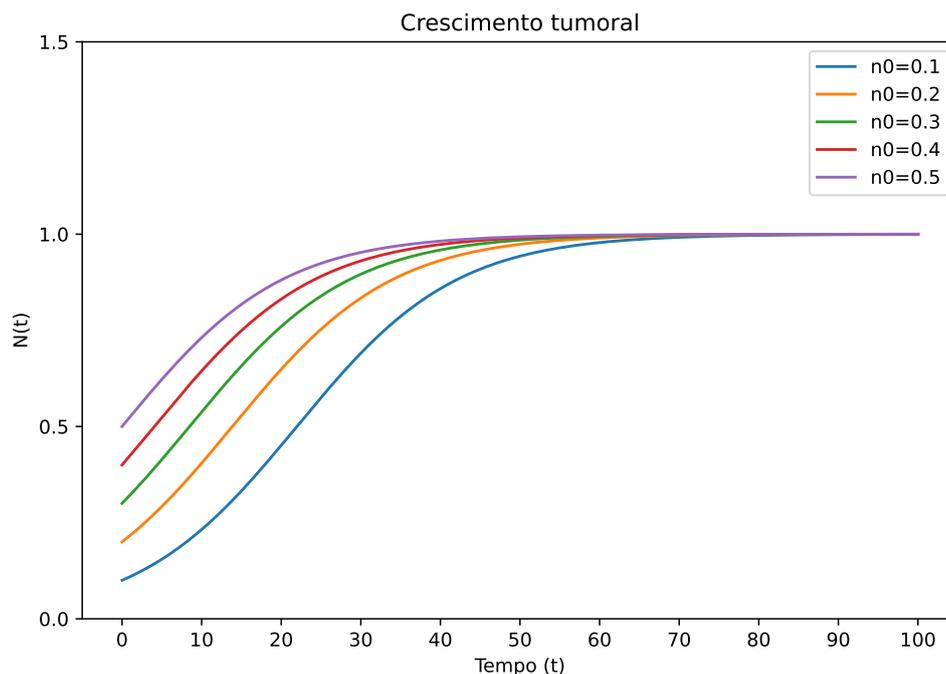
ou de forma equivalente

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

que é a equação diferencial característica do modelo de Gompertz.

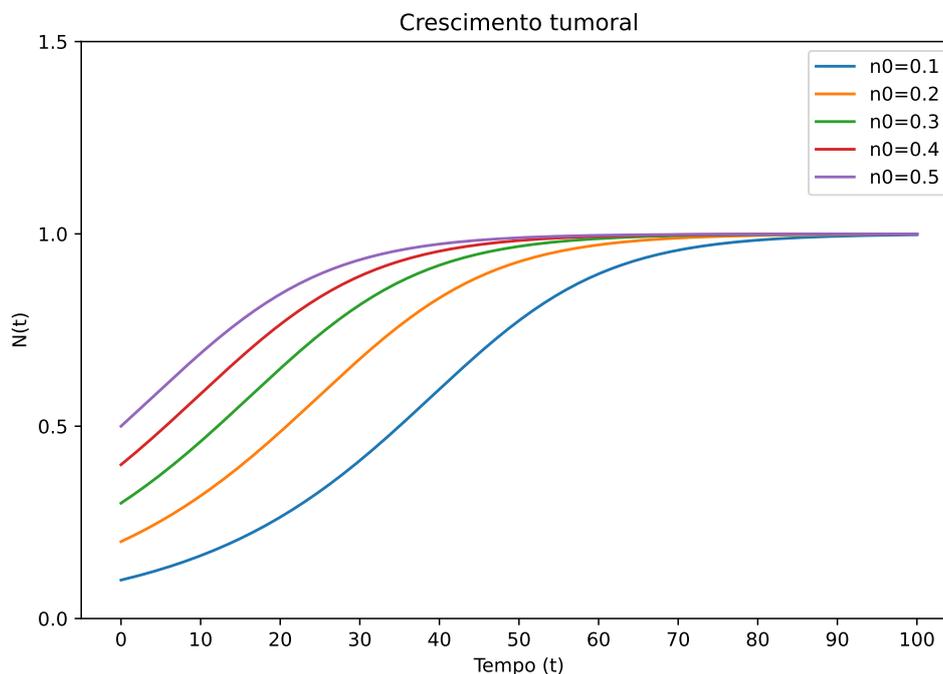
Nas Figuras 5.5 e 5.6, respectivamente, temos a simulação das soluções dos modelos logístico e logístico generalizado, considerando os parâmetros $r = 0,1$, $t = 100$ e $K = 1$, com diferentes valores de n_0 , para o modelo logístico generalizado usamos $v = 2$ conforme Preziosi (2003).

Figura 5.5 – Simulação da solução do modelo logístico para $r = 0,1$, $k = 1$, $t = 100$ e diferentes valores de n_0 .



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 5.6 – Simulação da solução do modelo logístico generalizado para $r = 0,1$, $k = 1$, $t = 100$, $v = 2$ e diferentes valores de n_0 .



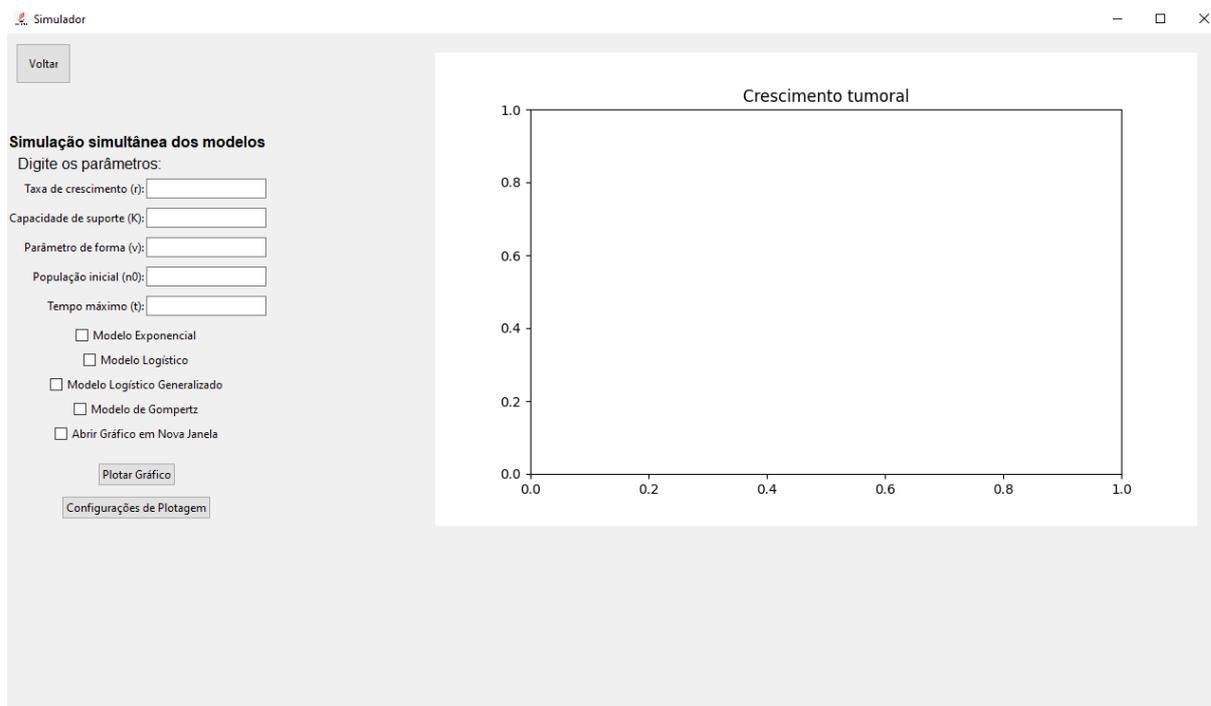
Fonte: Elaborado pelo autor.

5.4 Comparação dos Modelos de Crescimento Tumoral

Com o Simulador 2 do software apresentado, os usuários podem explorar os modelos de crescimento tumoral de forma integrada, realizando comparações detalhadas entre os diferentes modelos abordados anteriormente. O simulador permite a inserção de parâmetros específicos por meio de caixas de entrada intuitivas, oferecendo flexibilidade para ajustar as condições de simulação de acordo com as necessidades de estudo, além de possibilitar a personalização das configurações de plotagem dos gráficos, como limites dos eixos, rótulos e incrementos, garantindo uma visualização mais clara e ajustada às preferências de análise. Outra funcionalidade importante é a capacidade de realizar comparações simultâneas entre vários modelos, permitindo observar as diferenças de comportamento de cada um sob as mesmas condições iniciais. A interface desse simulador é apresentada na Figura 5.7.

Embora projetado com um foco inicial na modelagem do crescimento tumoral, o Simulador 2, assim como o Simulador 1, pode ser aplicado em diversos contextos que utilizem os mesmos modelos matemáticos. Por exemplo, os modelos de crescimento exponencial, logístico e de Gompertz são amplamente empregados em estudos de dinâmica populacional, ecologia e até na economia, para analisar tendências de mercado. Portanto, essa versatilidade de configurações permite que o simulador atenda a uma ampla gama de interesses e objetivos.

Figura 5.7 – Interface do Simulador 2.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Para realizar a comparação entre os modelos apresentados, selecionamos todas as opções de modelos no programa e utilizamos os parâmetros fornecidos na Tabela 5.1, extraídos de Rodrigues (2011), esses parâmetros incluem a taxa de crescimento, a capacidade de suporte, a população inicial e o fator de ajuste específico do modelo logístico generalizado.

Tabela 5.1 – Parâmetros para comparação simultânea dos modelos de crescimento.

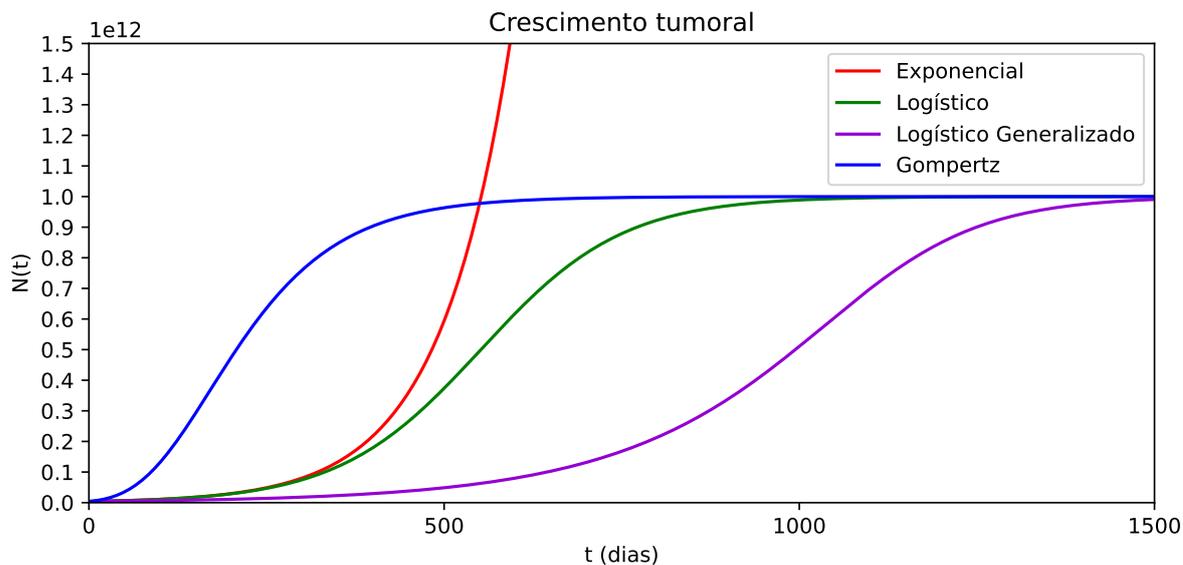
Parâmetro	Valor
Taxa de crescimento (r)	10^{-2} dia^{-1}
Capacidade de suporte (K)	10^{12} células
População inicial (n_0)	4×10^9 células
Parâmetro de ajuste do modelo logístico generalizado (v)	2

Fonte: Rodrigues (2011).

A simulação foi realizada conforme ilustrado na Figura 5.8 utilizando um horizonte temporal de até 1500 dias, ajustamos as configurações de plotagem conforme necessário para garantir que as simulações sejam realizadas de forma apropriada.

Conforme observado na Figura 5.8, a solução do modelo exponencial apresenta um crescimento ilimitado, por outro lado, as soluções dos modelos logístico, logístico generalizado e Gompertz convergem para a capacidade de suporte K . Observa-se também que, no

Figura 5.8 – Simulação simultânea dos modelos de crescimento tumoral.



Fonte: Elaborado pelo autor.

início da dinâmica, o comportamento dos modelos logístico e exponencial é praticamente indistinguível, sugerindo que, em estágios iniciais, a diferença entre esses modelos é sutil.

Vale ressaltar que as simulações que foram apresentadas ao longo deste capítulo consideram apenas as soluções dos modelos de crescimento sem levar em conta qualquer intervenção ou tratamento. No próximo capítulo, exploraremos a aplicação da teoria de controle ótimo para incorporar um fator de tratamento, analisando como estratégias de controle podem influenciar e modificar o comportamento dos modelos de crescimento tumoral.

6 Teoria do Controle Ótimo aplicada a quimioterapia

As técnicas de controle ótimo são de grande utilidade no desenvolvimento de estratégias ótimas para a quimioterapia (Panetta; Fister, 2003). Essencialmente, essas técnicas permitem encontrar um regime de tratamento, considerado como o controle, que minimizará tanto a densidade do tumor quanto os efeitos colaterais do medicamento ao longo de um período específico. No livro Lenhart e Workman (2007), é estudado um problema de controle ótimo proposto no artigo de Panetta e Fister (2003), onde é assumido que o crescimento do tumor segue um padrão Gompertziano. O artigo Panetta e Fister (2003) discute vários modelos de morte celular induzida pela quimioterapia, entre esses modelos, três são abordados. Entretanto, no livro Lenhart e Workman (2007), apenas um modelo é examinado, considerando uma hipótese conhecida como a hipótese de log-kill de Skipper. Essa hipótese postula que a morte celular causada pelos agentes quimioterápicos é proporcional à população do tumor.

6.1 O Modelo

A forma geral do modelo em investigação é representada pela equação diferencial:

$$\frac{dN}{dt} = NF(N) - G(N, t),$$

onde N representa a densidade do tumor e $F(N)$ assume um crescimento Gompertziano como estudado na Seção 5.2:

$$F(N) = r \ln\left(\frac{K}{N}\right),$$

A função $G(N, t)$ modela os efeitos farmacocinéticos¹ e farmacodinâmicos² do medicamento no sistema, assumindo a forma $G(N, t) = \delta u(t)N$. Nesta expressão, a hipótese de eliminação logarítmica de Skipper é utilizada, onde $u(t)$ representa o controle que descreve a farmacocinética dependente do tempo do medicamento. Especificamente, temos que $u(t) = 0$ indica a ausência do medicamento, enquanto $u(t) > 0$ reflete a força do efeito da droga. A constante δ representa a magnitude da dose e do controle. Com essas definições, podemos formular o seguinte modelo:

$$\frac{dN}{dt} = rN \ln\left(\frac{K}{N}\right) - u(t)\delta N, \quad (6.1)$$

e também temos a condição inicial $N(0) = n_0$, com $0 < n_0 < K$, onde K é a capacidade de suporte.

Para simplificar o modelo, consideremos a variável adimensional $\bar{N} = \frac{N}{K}$, isso implica

¹A farmacocinética investiga os processos que uma droga sofre no organismo, desde a administração até a excreção (Rodrigues, 2011).

²A farmacodinâmica analisa o efeito resposta da droga no organismo (Rodrigues, 2011).

que $N = \bar{N}K$. Substituindo essa expressão em (6.1), obtemos:

$$\frac{d\bar{N}K}{dt} = r\bar{N}K \ln\left(\frac{K}{\bar{N}K}\right) - u(t)\delta\bar{N}K,$$

como K é constante e diferente de 0,

$$K\frac{d\bar{N}}{dt} = K\left(r\bar{N} \ln\left(\frac{K}{\bar{N}K}\right) - u(t)\delta\bar{N}\right)$$

O que implica em:

$$\frac{d\bar{N}}{dt} = r\bar{N} \ln\left(\frac{1}{\bar{N}}\right) - u(t)\delta\bar{N}.$$

portanto, temos a normalização do modelo para $N(t)$. Observa-se que, como $N = \bar{N}K$, temos $n_0 = N(0) = \bar{N}(0)K$ e, dado que $0 < n_0 < K$, implica que $0 < \bar{N}(0) < 1$. Ou seja, considerando $\bar{N}(0) = \bar{n}_0$, temos $0 < \bar{n}_0 < 1$. Simplificando a equação de estado sem as barras por simplicidade, temos:

$$\frac{dN}{dt} = rN \ln\left(\frac{1}{N}\right) - u(t)\delta N, \quad (6.2)$$

com $0 < n_0 < 1$.

Um dos funcionais que tem como objetivo minimizar tanto a densidade do tumor quanto os efeitos colaterais da droga em Panetta e Fister (2003), é definido como:

$$J(u) = \int_0^T [a(N - N_d)^2 + bu^2] dt, \quad (6.3)$$

onde N_d é a densidade desejada do tumor, a e b são parâmetros positivos de peso. Por fim, determinamos a caracterização única do controle ótimo u^* na classe de controles admissíveis

$$U = \{u \text{ mensurável}^3 \mid 0 \leq u(t), t \in [0, T]\}, \quad (6.4)$$

de modo que o funcional (6.3) seja minimizado sobre a classe de controles U .

Os resultados sobre a existência e unicidade para as soluções deste modelo podem ser encontrados em Panetta e Fister (2003).

6.1.1 Caracterização do controle ótimo

Utilizaremos o Princípio do Máximo de Pontryagin para descrever o controle ótimo u^* . Em seguida, apresentaremos o sistema de condições de otimalidade, que consiste no sistema de equações de estado acoplado ao sistema adjunto, juntamente com a expressão do controle. Para explicitar o controle u^* , definiremos o Hamiltoniano associado ao funcional

³Diz-se que uma função $u : (a, b) \rightarrow \mathbb{R}$ é mensurável quando u é o limite quase sempre de uma sucessão de funções escada (veja Medeiros e Mello (2019)).

$J(u)$, sujeito a (6.2), como

$$H(N, u, \lambda) = a(N - N_d)^2 + bu^2 + \lambda \left(rN \ln\left(\frac{1}{N}\right) - \delta u(t)N \right).$$

Teorema 6.1. *Existe um controle ótimo u^* e a correspondente solução N^* que minimizam o funcional (6.3) no conjunto U . Além disso, o controle ótimo está relacionado à existência de uma função adjunta contínua $\lambda(t)$, que satisfaz a seguinte condição:*

$$\frac{d\lambda}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial N} = -\left[2a(N - N_d) + \lambda \left(r \ln\left(\frac{1}{N}\right) - r - \delta u \right) \right]$$

com $\lambda(T) = 0$. Além disso, $u^*(t)$ pode ser representado por

$$u^*(t) = \max \left\{ 0, \frac{\delta \lambda N}{2b} \right\}.$$

Demonstração. Sejam u^* o controle ótimo e N^* a solução ótima do problema (6.2)–(6.3). Pelo Princípio do Máximo de Pontryagin, existe uma variável adjunta $\lambda(t)$ que satisfaz a equação adjunta:

$$\frac{d\lambda}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial N},$$

ou seja,

$$\frac{d\lambda}{dt} = -\left[2a(N - N_d) + \lambda \left(r \ln\left(\frac{1}{N}\right) - r - \delta u \right) \right],$$

onde H é o Hamiltoniano do problema. Além disso, $\lambda(t)$ deve satisfazer as condições de transversalidade:

$$\lambda(T) = 0.$$

Para verificar que o problema é de minimização, isto é, que u^* minimiza H , observamos que

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} = 2b.$$

Como $b > 0$, segue que $\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} > 0$, confirmando que u^* minimiza o Hamiltoniano H e, conseqüentemente, o funcional $J(u)$. A fim de caracterizar u^* , consideramos

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 2bu - \delta N \lambda.$$

Como u precisa pertencer ao conjunto $U = \{u \text{ mensurável} \mid 0 \leq u(t), t \in [0, T]\}$, devemos garantir que $u^* \in U$. Para isso, aplicamos as condições de controle limitado, conforme descrito nas expressões (4.32), lembrando que nosso controle é limitado apenas inferiormente. Primeiramente, se

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 2bu - \delta N \lambda > 0 \implies u^* > \frac{\delta N \lambda}{2b}$$

pelas condições de controle limitado para um problema de minimização, se $\frac{\partial H}{\partial u} > 0$, então

$$u^* = 0,$$

o que implica

$$0 > \frac{\delta N \lambda}{2b}.$$

Por outro lado, se

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0,$$

temos

$$0 \leq u^* = \frac{\delta N \lambda}{2b},$$

resultando em

$$0 \leq \frac{\delta N \lambda}{2b}.$$

Portanto, o controle ótimo u^* é dado por

$$u^* = \begin{cases} \frac{\delta N \lambda}{2b}, & \text{se } \frac{\delta N \lambda}{2b} \geq 0, \\ 0, & \text{se } \frac{\delta N \lambda}{2b} < 0. \end{cases}$$

ou, de forma mais compacta

$$u^*(t) = \max \left\{ 0, \frac{\delta \lambda N}{2b} \right\}.$$

□

Utilizando essa representação para o controle, a equação adjunta, a equação de estado e as condições iniciais e de transversalidade, formamos o sistema de otimalidade:

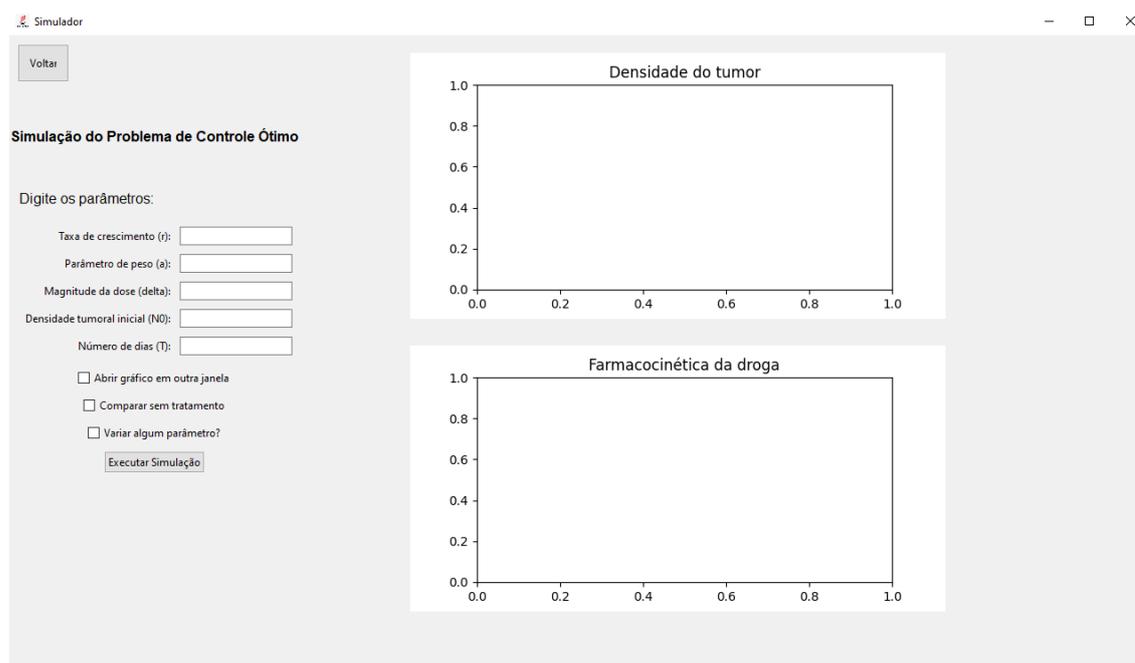
$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \ln \left(\frac{1}{N} \right) - u^*(t) \delta N, \\ \frac{d\lambda}{dt} = - \left[2a(N - N_d) + \lambda \left(r \ln \left(\frac{1}{N} \right) - r - \delta u^* \right) \right], \\ u^*(t) = \max \left\{ 0, \frac{\delta \lambda N}{2b} \right\}, \\ N(0) = n_0, \lambda(T) = 0. \end{cases} \quad (6.5)$$

6.2 Soluções Numéricas

Afim de resolver o sistema de otimalidade (6.5) numericamente, utilizamos o Simulador 3, que também foi desenvolvido com base no livro Lenhart e Workman (2007). A solução numérica foi obtida através do método *Forward-Backward Sweep*, descrito na Seção 4.4, com as devidas adaptações para incorporar a limitação inferior do controle. Para a solução

das equações diferenciais acopladas ao sistema, empregamos o método de Runge-Kutta de quarta ordem, conforme detalhado na Seção 3.3. A escolha deste método decorreu de comparações feitas naquela seção, que evidenciaram sua superioridade em termos de robustez em relação ao método de Euler. A interface gráfica deste simulador está ilustrada na Figura 6.1.

Figura 6.1 – Interface do Simulador 3.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A interface do simulador oferece campos para inserção dos parâmetros desejados, uma opção para abrir os gráficos em uma nova janela e salvá-los, além de uma caixa de seleção que permite comparar a densidade tumoral sem a aplicação de tratamento, ou seja, com $u \equiv 0$. Também há a possibilidade de variar os parâmetros conforme necessário.

Nas referências Lenhart e Workman (2007) e Panetta e Fister (2003), as soluções numéricas foram realizadas considerando $N_d = 0$ e $b = 1$, portanto, esses valores estão fixados no simulador de acordo com essas fontes. A seguir, realizaremos simulações variando alguns parâmetros. Inicialmente, consideremos os valores da Tabela 6.1, onde os parâmetros r , δ e a são adimensionais, T é dado em dias e n_0 é expresso como uma porcentagem da capacidade de suporte. Por exemplo, 0,975 equivale a 97,5% da capacidade de suporte, uma vez que $N(t)$ foi normalizado.

A Figura 6.2 apresenta a simulação da trajetória do medicamento para os parâmetros definidos na Tabela 6.1. É possível notar nesta figura a comparação da densidade do tumor com e sem o tratamento quimioterápico, e também observamos que a estratégia de tratamento ótimo é de alta força do medicamento no início, seguida por uma redução gradual até não haver mais tratamento medicamentoso no dia 20. No entanto, vemos

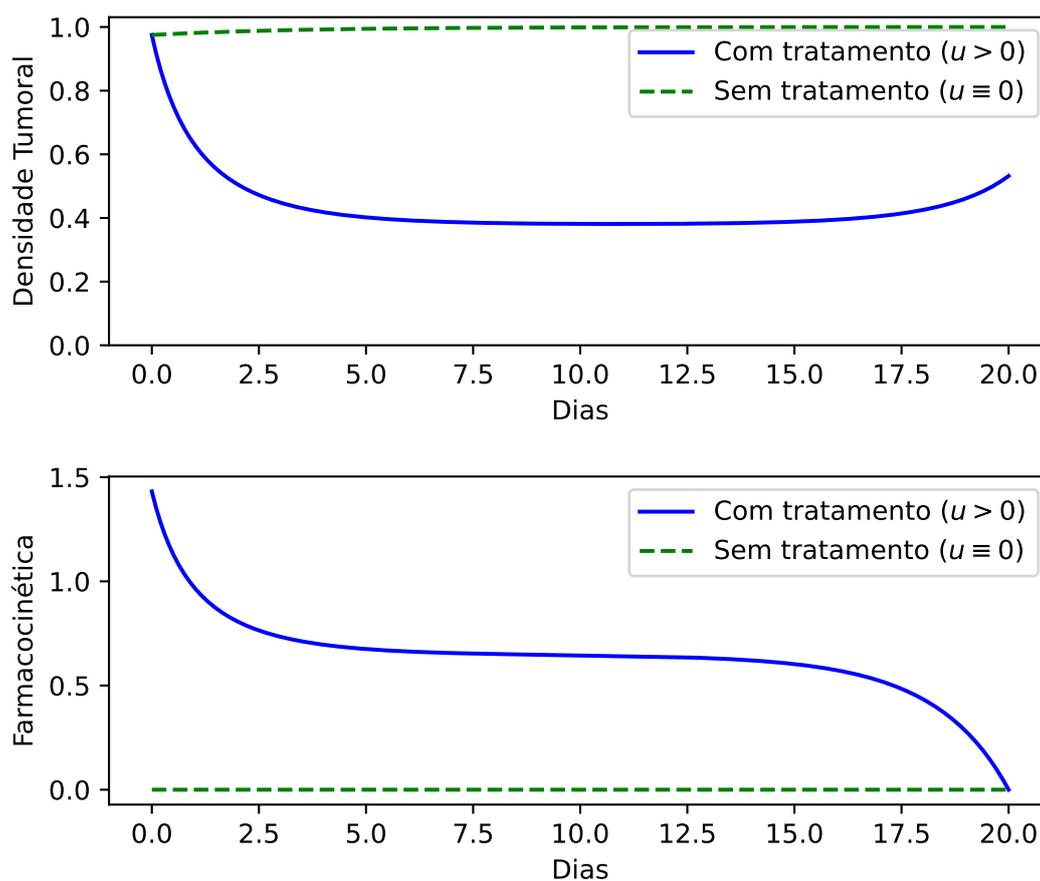
que a força reduzida do medicamento permite um ligeiro aumento na densidade do tumor após o dia 12.

Tabela 6.1 – Parâmetros para as simulações iniciais do problema de controle ótimo.

Parâmetro	Valor
r	0.3
a	3
δ	0.45
n_0	0.975
T	20

Fonte: Lenhart e Workman (2007).

Figura 6.2 – Simulação da densidade tumoral e da farmacocinética do medicamento para os parâmetros da Tabela 6.1, em comparação com uma dinâmica sem considerar tratamento ($u \equiv 0$).

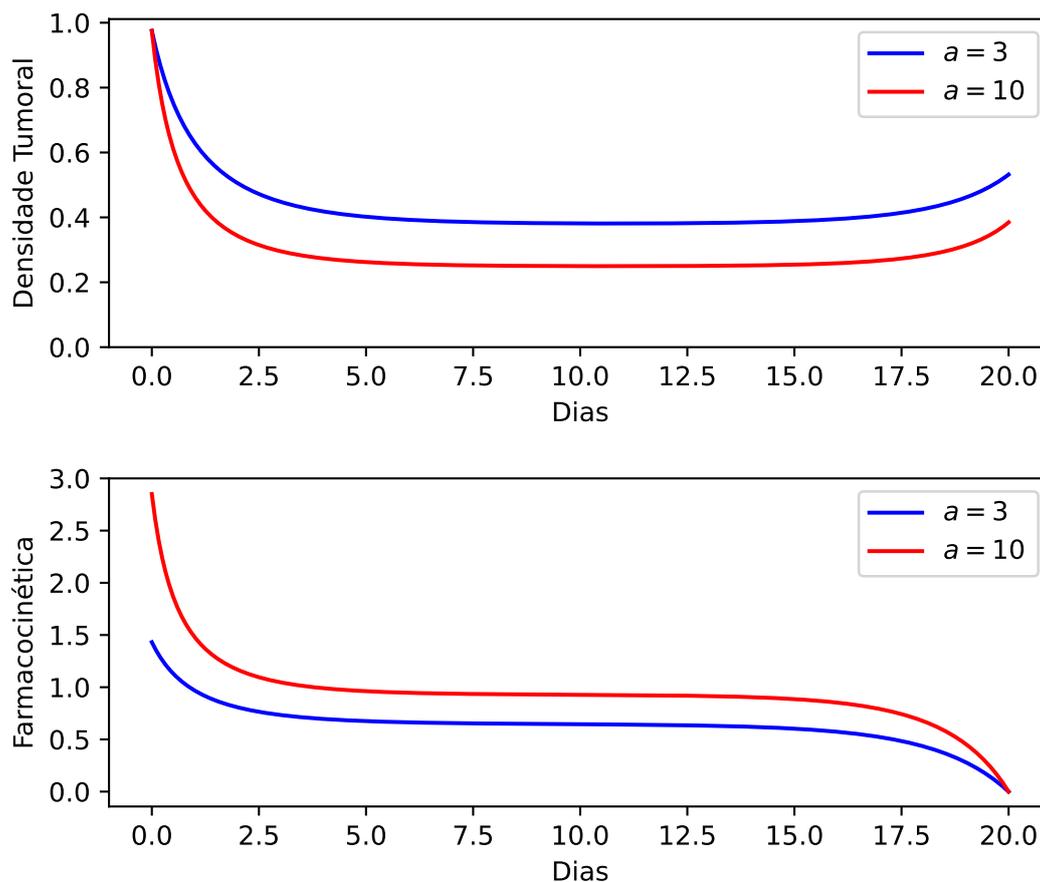


Fonte: Elaborado pelo autor.

Utilizando os mesmos parâmetros da Tabela 6.1 e variando o valor de a para $a = 10$, observe na Figura 6.3 que é possível reduzir a densidade do tumor a um nível muito mais baixo quando a minimização dos efeitos colaterais tem menor importância. Note que, a

força do medicamento é muito maior, especialmente no início do período de tratamento. O mais interessante é que, com menos importância dada aos efeitos colaterais, a mesma estratégia geral de quimioterapia é empregada, ou seja, uma força inicial muito alta, seguida por uma redução gradual até não haver mais tratamento medicamentoso.

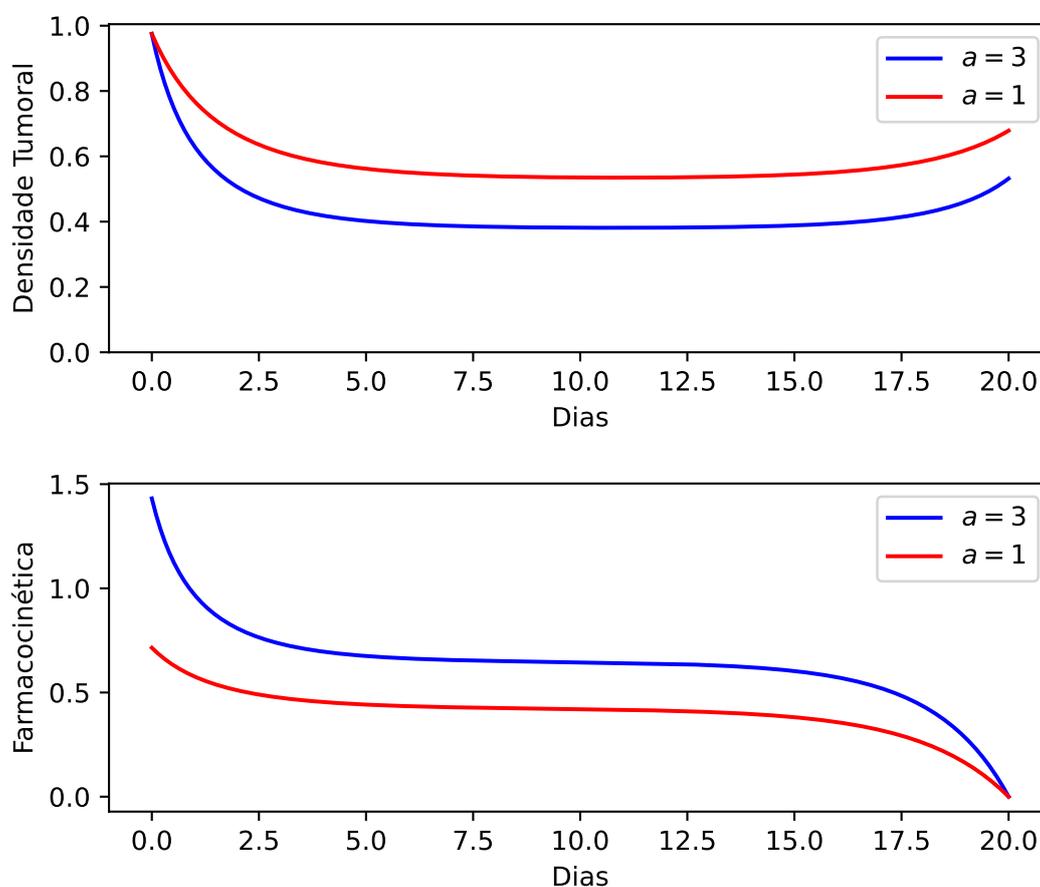
Figura 6.3 – Simulação da densidade tumoral e da farmacocinética do medicamento com os parâmetros da Tabela 6.1, em comparação com os mesmos parâmetros, considerando $a = 10$.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A simulação apresentada na Figura 6.4 utiliza os mesmos parâmetros da Tabela 6.1, mas agora variando a para $a = 1$. Temos dois sistemas, um onde minimizar a densidade do tumor é três vezes mais importante do que minimizar os efeitos colaterais do medicamento, e o segundo onde ambos têm igual importância. Os resultados são conforme o esperado, no primeiro sistema, é utilizada uma terapia medicamentosa mais forte, reduzindo a densidade do tumor para níveis mais baixos.

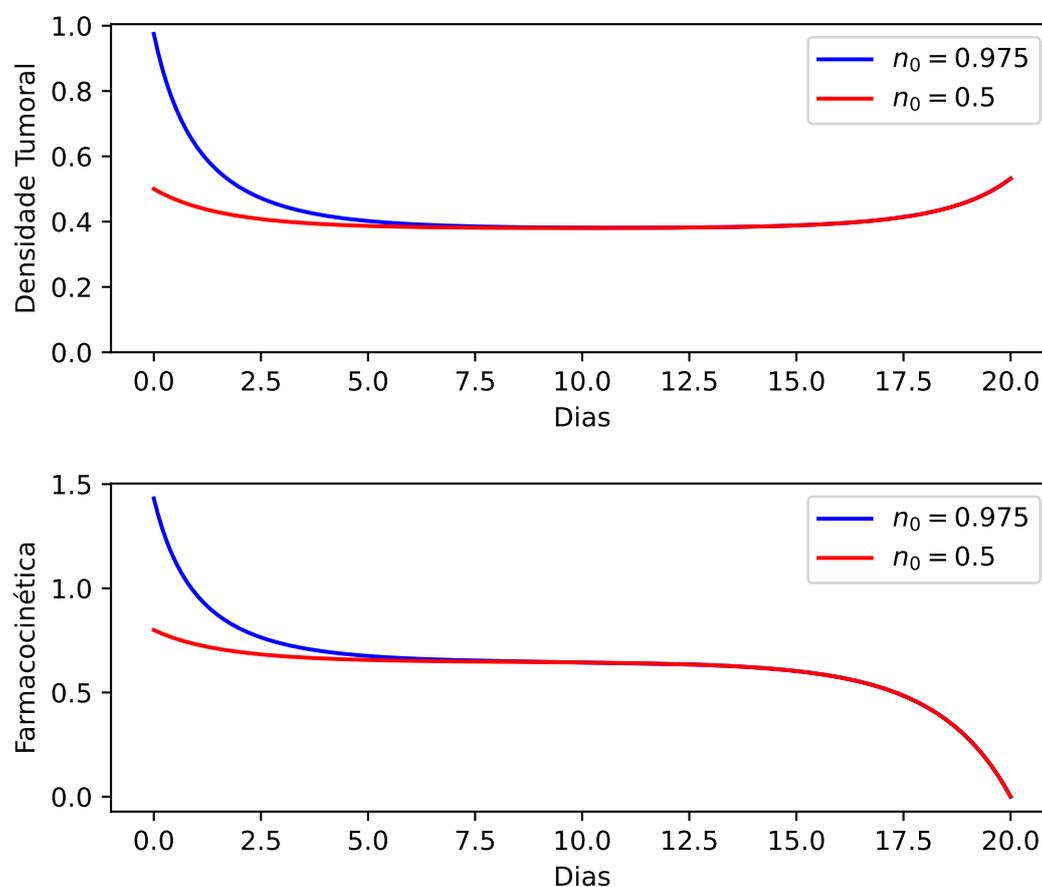
Figura 6.4 – Simulação da densidade tumoral e da farmacocinética do medicamento com os parâmetros da Tabela 6.1, em comparação com os mesmos parâmetros, considerando $a = 1$.



Fonte: Elaborado pelo autor.

As simulações anteriores foram realizadas com uma densidade inicial de tumor próxima da capacidade de suporte. Consideramos agora variar n_0 , utilizando os parâmetros da Tabela 6.1, mas agora definindo $n_0 = 0,5$. Na Figura 6.5, é possível observar que as duas densidades de tumor e as forças dos medicamentos convergem. No dia 8, os dois sistemas são quase idênticos; apenas as fases iniciais do tratamento ótimo são afetadas pela densidade inicial do tumor. Depois disso, o tratamento e os resultados se tornam uniformes.

Figura 6.5 – Simulação da densidade tumoral e da farmacocinética do medicamento com os parâmetros da Tabela 6.1, em comparação com os mesmos parâmetros, considerando $n_0 = 0,5$.



Fonte: Elaborado pelo autor.

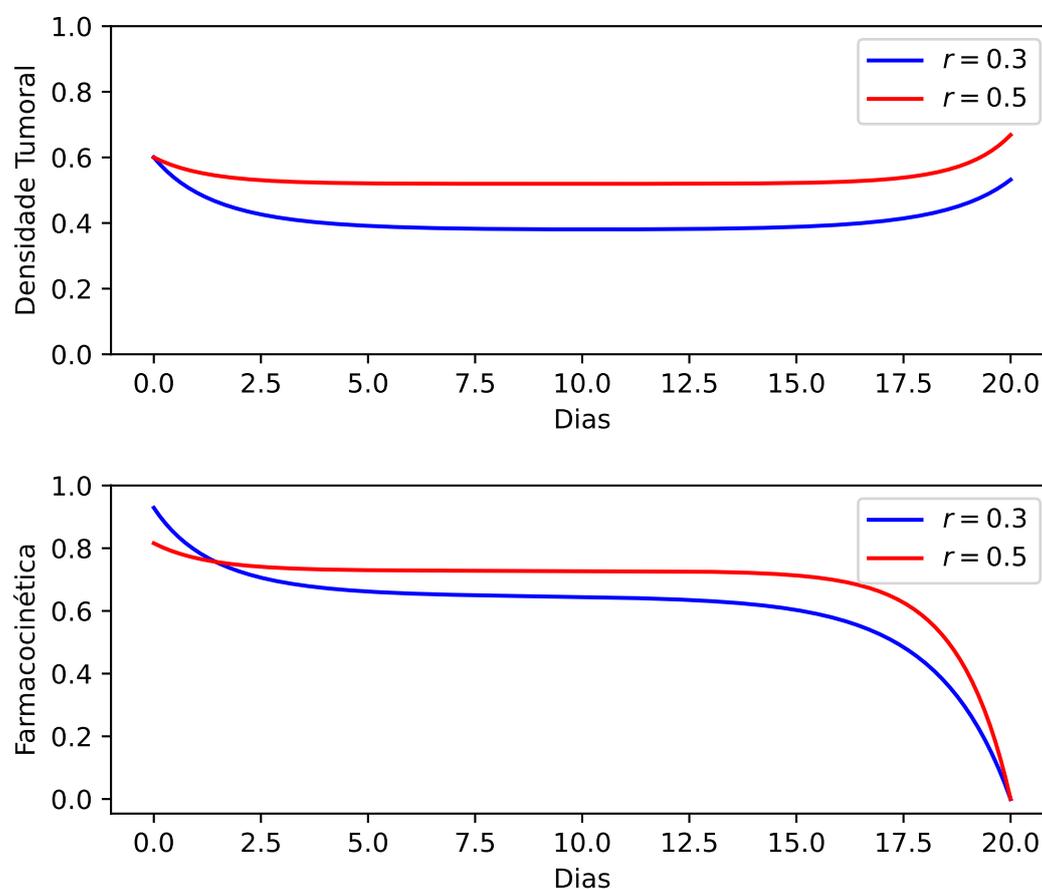
Utilizando os parâmetros da Tabela 6.2, uma simulação é feita para comparar os sistemas com uma taxa de crescimento diferente. A Figura 6.6 apresenta uma comparação dos parâmetros da Tabela 6.2 com uma variação da taxa de crescimento r para $r = 0, 5$.

Tabela 6.2 – Parâmetros do problema de controle ótimo, destinados a analisar a influência do parâmetro r .

Parâmetro	Valor
r	0.3
a	3
δ	0.45
n_0	0.6
T	20

Fonte: Lenhart e Workman (2007).

Figura 6.6 – Simulação da densidade tumoral e da farmacocinética do medicamento com os parâmetros da Tabela 6.2, em comparação com os mesmos parâmetros, considerando $r = 0,5$.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Como esperado, na Figura 6.6 é possível notar que a taxa de crescimento mais alta no segundo sistema faz com que a densidade do tumor diminua mais lentamente. Note que a farmacocinética geral no segundo sistema é maior para compensar. No entanto, observe que a força do medicamento no primeiro sistema começa em um nível mais alto, antes de cair abaixo do segundo controle. O que reflete que com uma taxa de crescimento mais lenta, o impacto inicial do medicamento é mais eficaz, então por isso é utilizado.

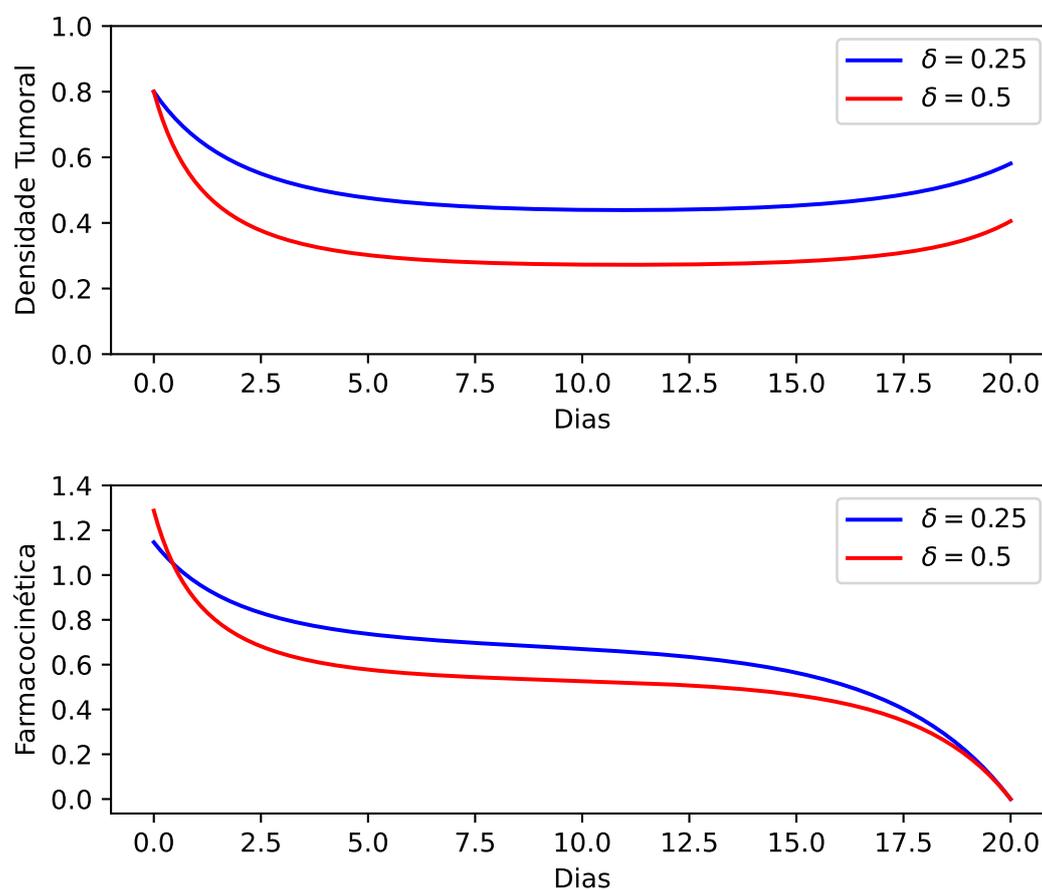
Agora, a fim de analisar o impacto do parâmetro δ , consideramos os parâmetros da Tabela 6.3. Portanto, a simulação apresentada na Figura 6.7, é feita utilizando os parâmetros da Tabela 6.3, variando δ para $\delta = 0,5$. Notamos que, com uma dose de maior magnitude, o segundo sistema tem uma força ótima do medicamento que começa mais alta do que a primeira, apresentando uma redução muito mais rápida.

Tabela 6.3 – Parâmetros do problema de controle ótimo, utilizados para analisar a influência do parâmetro δ .

Parâmetro	Valor
r	0.2
a	3
δ	0.25
n_0	0.8
T	20

Fonte: Lenhart e Workman (2007).

Figura 6.7 – Simulação da densidade tumoral e da farmacocinética do medicamento com os parâmetros da Tabela 6.3, em comparação com os mesmos parâmetros, considerando $\delta = 0, 5$.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A diferença na densidade tumoral vista na Figura 6.7 é bastante dramática em comparação com nossas simulações anteriores. Esta é a evidência mais forte que vimos da importância desproporcional do efeito das drogas nos primeiros dias. Neste exemplo, a força do medicamento no segundo sistema é ligeiramente maior no início, o que, junto com

uma magnitude de dosagem mais alta, reduz a densidade tumoral. No sexto dia, ambas as rotinas de medicamentos foram reduzidas o suficiente para que a densidade tumoral se mantenha aproximadamente constante, no entanto, ao longo do período de 20 dias, a densidade tumoral no segundo sistema é muito menor.

7 Conclusão

Em resumo, este trabalho explorou teorias matemáticas como ferramentas para modelar o crescimento tumoral e estratégias ótimas de controle para tratamento, com foco na quimioterapia. Embora os modelos analisados sejam introdutórios, eles oferecem uma base inicial para descrever o comportamento do câncer em diversos cenários.

Os programas feitos em Python permitiram realizar simulações desses modelos, apoiando a análise dos mesmos, porém, apesar dessas contribuições iniciais, ainda há desafios a serem superados, como a inclusão de variáveis clínicas mais complexas e a adaptação dos modelos para diferentes tipos de câncer. Tecnologias emergentes, como o aprendizado de máquina, aplicado, por exemplo, no estudo de Agarap (2018) para detecção de câncer de mama, demonstram o potencial dessas ferramentas para contribuir com o diagnóstico precoce e o aprimoramento de técnicas relacionadas à oncologia. Essas inovações podem ajudar a melhorar os protocolos de tratamento e aproximar a modelagem matemática da realidade clínica, utilizando simulações para evitar a exposição dos pacientes e reduzir custos de testes laboratoriais.

Outro impasse encontrado ao longo da pesquisa foi a dificuldade de encontrar parâmetros para realizar simulações. Portanto, ressalta-se a colaboração interdisciplinar entre matemáticos, biólogos, oncologistas e outros profissionais de saúde, uma vez que a modelagem matemática do câncer é um campo de grande potencial, e a interação entre essas áreas é essencial para o desenvolvimento de novas pesquisas.

Em resumo, o estudo desses modelos clássicos evidencia o potencial da modelagem matemática na oncologia, oferecendo um ponto de partida para o desenvolvimento de novas investigações sobre o câncer. Ele demonstra a força da colaboração entre a matemática e outras áreas no enfrentamento dos desafios impostos por esse conjunto de doenças.

REFERÊNCIAS

- LIMA, Elon Lages. **Curso de Análise - Vol. 1**. Rio de Janeiro: Instituto de Matemática Pura e Aplicada (IMPA), 1995.
- LIMA, Elon Lages. **Curso de Análise - Vol. 2**. Rio de Janeiro: Instituto de Matemática Pura e Aplicada (IMPA), 2020.
- LIMA, Elon Lages. **Espaços Métricos**. Rio de Janeiro: Instituto de Matemática Pura e Aplicada (IMPA), 6. ed., 2020.
- INCA. **ABC do Câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2020.
- LEDZEWICZ, Urszula; SCHÄTTLER, Heinz. **Optimal control for mathematical models of cancer therapies**. Nova York: Springer, 2015.
- AGARAP, A. F. M. **On breast cancer detection: an application of machine learning algorithms on the Wisconsin diagnostic dataset**. In: Proceedings of the 2nd International Conference on Machine Learning and Soft Computing. ACM, 2018. p. 5-9.
- FERNANDEZ-CARA, Enrique. **Ordinary differential equations and applications**. Londres: World Scientific Europe, 2023.
- BARBU, Viorel. **Differential equations**. Cham: Springer International Publishing, 2016.
- LIMA, Elon Lages. **Análise Real - Volume 2: Funções de n Variáveis**. Rio de Janeiro: Instituto de Matemática Pura e Aplicada (IMPA), 2016.
- BASSANEZI, Ronaldo C.; FERREIRA JR., Wilson C. **Equações diferenciais com aplicações**. São Paulo: Harba, 1988.
- PREZIOSI, Luigi (Ed.). **Cancer Modelling and Simulation**. Londres: Taylor & Francis Group, 2003.
- INCA. **O que é câncer?** Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 01 nov. 2024.
- SANTOS, M. de O.; LIMA, F. C. da S. de; MARTINS, L. F. L.; OLIVEIRA, J. F. P.; ALMEIDA, L. M. de; CANCELA, M. de C. **Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025**. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 69, n. 1, 2023. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>. Acesso em: 4 nov. 2024.

- INCA. **Tratamento do câncer**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento>. Acesso em: 01 nov. 2024.
- INCA. **Quimioterapia**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/quimioterapia>. Acesso em: 04 nov. 2024.
- LENHART, Suzanne; WORKMAN, John T. **Optimal control applied to biological models**. Filadélfia: Chapman & Hall/CRC, 2007.
- MEDEIROS, Luis Adauto da Justa; MELLO, Eliel Amancio de. **A Integral de Lebesgue**. Rio de Janeiro: UFRJ/IM, 2019.
- ROYDEN, H. L. **Real Analysis**. Nova York: McMillan Publishing Company, Inc., 1968.
- SONG, Ge; et al. **Mathematical modeling and analysis of tumor chemotherapy**. *Symmetry*, v. 14, n. 4, p. 704, 2022.
- PANETTA, John Carl; FISTER, K. Renee. **Optimal control applied to competing chemotherapeutic cell-kill strategies**. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, v. 63, n. 6, p. 1954-1971, 2003.
- ECHAVARRÍA-LÍBANO, Rosa; DOUBOVA KRASOTCHENKO, Anna; FERNÁNDEZ CARA, Enrique; GAYTE DELGADO, María Inmaculada. **Control de EDPs orientado a la terapia de un tumor cerebral**. In: *XX Congreso de Ecuaciones Diferenciales y Aplicaciones*, Sevilla, 2007. p. 19. Disponível em: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:151598829>. Acesso em: 02 nov. 2024.
- RODRIGUES, Diego Samuel. **Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia anti-neoplásica**. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011.
- FIGUEIREDO, Djairo Guedes; NEVES, Aloisio Freiria. **Equações diferenciais aplicadas**. Coleção Matemática Universitária. Rio de Janeiro: IMPA, 3. ed., 2018.
- FERNANDEZ-CARA, Enrique; ZUAZUA, Enrique. **Control Theory: History, Mathematical Achievements and Perspectives**. *SeMA Journal: Boletín de la Sociedad Española de Matemática Aplicada*, v. 26, p. 79-140, 2003.
- SILVA, Jandeilson Santos da. **Introdução à Teoria das Equações Diferenciais Ordinárias e Aplicações**. Projeto de Iniciação Científica. Universidade Estadual da Paraíba, 2016.
- BUTCHER, John C. **Numerical methods for ordinary differential equations**. 2. ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2008.

- FILHO, Frederico Ferreira Campos. **Algoritmos numéricos**. 1. ed. São Paulo: Editora Exemplo, 2007.
- LIU, Zijian; YANG, Chenxue. **A mathematical model of cancer treatment by radiotherapy followed by chemotherapy**. Mathematics and Computers in Simulation, v. 124, p. 1-15, 2016.
- PONTRYAGIN, L. S.; BOLTYANSKII, V. G.; GAMKRELIDZE, R. V.; MISHCHENKO, E. F. **The Mathematical Theory of Optimal Processes**. New York: Wiley, 1962.
- FILIPPOV, A. F. **On certain questions in the theory of optimal control**. SIAM Journal on Control, v. 1, p. 76–84, 1968.
- FLEMING, W. H.; RISHEL, R. W. **Deterministic and Stochastic Optimal Control**. New York: Springer-Verlag, 1975.
- BAUMAISTER, J.; LEITÃO, A. **Introdução à Teoria de Controle e Programação Dinâmica**. Rio de Janeiro: IMPA, 2014.
- IZMAILOV, A.; SOLODOV, M. **Otimização vol. 1 - Condições de otimalidade, elementos de análise convexa e de dualidade**. Rio de Janeiro: IMPA, 2020. 4. ed.

APÊNDICE A – LICENÇAS DE FIGURAS CRIADAS NO BIORENDER



49 Spadina Ave. Suite 200
Toronto ON M5V 2J1 Canada
www.biorender.com

Confirmation of Publication and Licensing Rights

November 4th, 2024

Subscription Type: Student Plan - Academic
Agreement number: XC27ICLZ7L
Publisher Name: Universidade Estadual da Paraíba

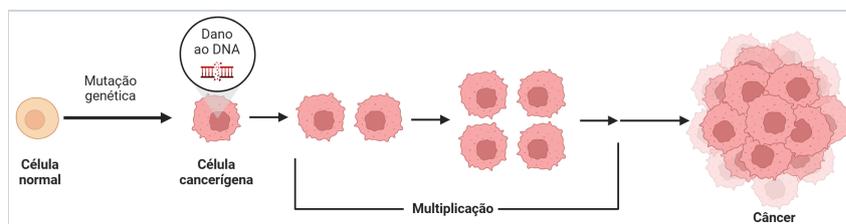
Citation to Use: Created in BioRender. Barbosa, J. (2024) <https://BioRender.com/e53w107>

To whom this may concern,

This document is to confirm that Jefferson Barbosa has been granted a license to use the BioRender Content, including icons, templates, and other original artwork, appearing in the attached Completed Graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender Content to be sublicensed for use in publications (journals, textbooks, websites, etc.).

All rights and ownership of BioRender Content are reserved by BioRender. All Completed Graphics must be accompanied by the following citation: "Created in BioRender. Barbosa, J. (2024) <https://BioRender.com/e53w107>".

BioRender Content included in the Completed Graphic is not licensed for any commercial uses beyond use in a publication. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender, please refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at support@biorender.com.



49 Spadina Ave. Suite 200
Toronto ON M5V 2J1 Canada
www.biorender.com

Confirmation of Publication and Licensing Rights

November 4th, 2024

Subscription Type: Student Plan - Academic
Agreement number: PS27ICUUB6
Publisher Name: Universidade Estadual da Paraíba

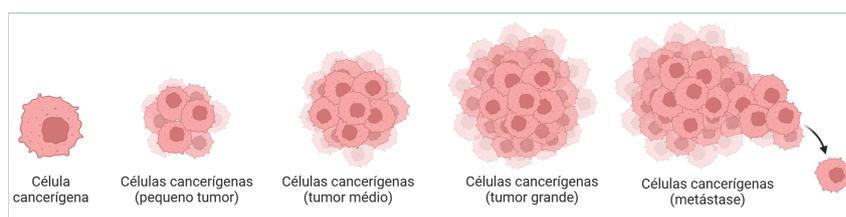
Citation to Use: Created in BioRender. Barbosa, J. (2024) <https://BioRender.com/e43p318>

To whom this may concern,

This document is to confirm that Jefferson Barbosa has been granted a license to use the BioRender Content, including icons, templates, and other original artwork, appearing in the attached Completed Graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender Content to be sublicensed for use in publications (journals, textbooks, websites, etc.).

All rights and ownership of BioRender Content are reserved by BioRender. All Completed Graphics must be accompanied by the following citation: "Created in BioRender. Barbosa, J. (2024) <https://BioRender.com/e43p318>".

BioRender Content included in the Completed Graphic is not licensed for any commercial uses beyond use in a publication. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender, please refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at support@biorender.com.

APÊNDICE B – ALGUNS RESULTADOS RELACIONADOS A ESPAÇOS MÉTRICOS

Definição B.1. Uma métrica em um conjunto M é uma função $d : M \times M \rightarrow \mathbb{R}$, que associa a cada par ordenado de elementos $x, y \in M$ um número real $d(x, y)$, chamado a distância de x a y , de modo que sejam satisfeitas as seguintes condições para quaisquer $x, y, z \in M$:

$$\text{d1) } d(x, x) = 0;$$

$$\text{d2) } \text{Se } x \neq y, \text{ então } d(x, y) > 0;$$

$$\text{d3) } d(x, y) = d(y, x);$$

$$\text{d4) } d(x, z) \leq d(x, y) + d(y, z).$$

Os postulados d1) e d2) dizem que $d(x, y) \geq 0$ e que $d(x, y) = 0$ se, e somente se, $x = y$. O postulado d3) afirma que a distância $d(x, y)$ é uma função simétrica das variáveis x, y . A condição d4) chama-se desigualdade do triângulo; ela tem origem no fato de que, no plano euclidiano, o comprimento de um dos lados de um triângulo não excede a soma dos outros dois.

Definição B.2. Um espaço métrico é um par (M, d) , onde M é um conjunto e d é uma métrica em M .

Definição B.3. A fronteira de X em M é o conjunto ∂X , formado pelos pontos $b \in M$ tais que toda bola aberta de centro b contém pelo menos um ponto de X e um ponto do complementar $M - X$.

Definição B.4. Uma sequência em um conjunto M é uma aplicação $x : \mathbb{N} \rightarrow M$, definida no conjunto $\mathbb{N} = \{1, 2, \dots, n, \dots\}$. O valor que a sequência x assume no número $n \in \mathbb{N}$ será indicado por x_n , em vez de $x(n)$, e chamar-se-á o n -ésimo termo da sequência.

Definição B.5. Seja (x_n) uma sequência em um espaço métrico M . Diz-se que o ponto $a \in M$ é limite da sequência (x_n) quando, para todo número $\epsilon > 0$ dado arbitrariamente, pode-se obter $n_0 \in \mathbb{N}$ tal que

$$n > n_0 \implies d(x_n, a) < \epsilon.$$

Escreve-se então $a = \lim x_n$, $a = \lim_{n \rightarrow \infty} x_n$ ou $a = \lim_{n \in \mathbb{N}} x_n$. Diz-se também que x_n tende para a e escreve-se ainda $x_n \rightarrow a$.

Definição B.6. Quando existe $a = \lim x_n \in M$, diz-se que a sequência de pontos $x_n \in M$ é convergente em M e converge para a . Se não existe $\lim x_n$ em M , dizemos que a sequência é divergente em M .

Proposição B.1. Se $\lim x_n = a$, então toda subsequência de (x_n) converge para a .

Demonstração. Seja $\mathbb{N}' = \{n_1 < n_2 < \dots < n_k < \dots\}$ um subconjunto infinito de \mathbb{N} . Por hipótese, sabemos que $\lim x_n = a$. Isso implica que, dado qualquer $\epsilon > 0$, existe um $n_0 \in \mathbb{N}$ tal que

$$n > n_0 \implies d(x_n, a) < \epsilon.$$

Agora, escolha $k_0 \in \mathbb{N}$ de modo que $n_{k_0} > n_0$. Portanto, para todo $k > k_0$,

$$n_k > n_{k_0} > n_0.$$

Assim, podemos afirmar

$$n_k > n_0 \implies d(x_{n_k}, a) < \epsilon.$$

Isso demonstra que a subsequência x_{n_k} converge para a . Assim, concluímos que

$$\lim_{k \rightarrow \infty} x_{n_k} = \lim_{n \in \mathbb{N}} (x_n) = a.$$

Portanto, se $\lim x_n = a$, então toda subsequência de (x_n) converge para a . □

Corolário B.1. Se $\lim x_n = a$ então, para todo $p \in \mathbb{N}$, tem-se $\lim x_{n+p} = a$.

Demonstração. Com efeito, a sequência $(x_{n+p})_{n \in \mathbb{N}} = (x_{p+1}, x_{p+2}, \dots)$ é uma subsequência de (x_n) . Assim, de acordo com a proposição anterior, $\lim x_{n+p} = a$. □

Definição B.7. Uma sequência (x_n) de números reais diz-se crescente quando se tem $x_1 < x_2 < \dots < x_n < \dots$, isto é, $x_n < x_{n+1}$ para todo $n \in \mathbb{N}$. Quando vale apenas $x_n \leq x_{n+1}$, a sequência diz-se não-decrescente. Analogamente, definem-se sequências decrescentes e não-crescentes. Uma sequência de um desses quatro tipos é chamada monótona.

Proposição B.2. Toda sequência monótona limitada de números reais é convergente.

Demonstração. Seja $(x_1 \leq x_2 \leq \dots \leq x_n \leq \dots)$ a sequência limitada em questão. Tomemos $a = \sup_{n \in \mathbb{N}} x_n$. Afirma- mos que $a = \lim_{n \rightarrow \infty} x_n$. Com efeito, dado arbitrariamente $\epsilon > 0$, o número $a - \epsilon$, sendo menor do que a , não pode ser cota superior do conjunto dos valores x_n . Logo, existe $n_0 \in \mathbb{N}$ tal que $a - \epsilon < x_{n_0} \leq a$. Então, para $n > n_0$, temos

$$a - \epsilon < x_{n_0} \leq x_n \leq a < a + \epsilon \implies a - \epsilon < x_n < a + \epsilon.$$

Isto conclui a demonstração. □

Exemplo B.1. Se $|a| < 1$, então $\lim_{n \rightarrow \infty} a^n = 0$. Aplicando diretamente a definição de limite, vê-se que não há diferença alguma entre as afirmações $\lim_{n \rightarrow \infty} x_n = 0$ e $\lim_{n \rightarrow \infty} |x_n| = 0$. Assim, podemos assumir que $0 \leq a < 1$. Neste caso, temos $a \geq a^2 \geq a^3 \geq \dots \geq a^n \geq \dots \geq 0$,

e então $(a^n)_{n \in \mathbb{N}}$ é uma sequência monótona limitada. Pela Proposição B.2, existe $l = \lim_{n \rightarrow \infty} a^n$. Além disso, sabemos que

$$l = \lim_{n \rightarrow \infty} a^{n+1} = \lim_{n \rightarrow \infty} (a \cdot a^n) = a \cdot \lim_{n \rightarrow \infty} a^n = a \cdot l,$$

portanto, temos

$$l = a \cdot l \implies (1 - a) \cdot l = 0.$$

Como $1 - a > 0$, segue-se que $l = 0$. Portanto, concluímos que se $|a| < 1$, então

$$\lim_{n \rightarrow \infty} a^n = 0.$$

Definição B.8. Seja (x_n) uma sequência em um espaço vetorial normado E . Para cada $n = 1, 2, 3, \dots$, formemos a soma parcial (ou reduzida) $S_n = x_1 + x_2 + \dots + x_n$. Se existe $a \in E$ tal que

$$a = \lim_{n \rightarrow \infty} S_n,$$

dizemos que a é a soma da série $\sum_{n=1}^{\infty} x_n$ e escrevemos

$$a = \sum_{n=1}^{\infty} x_n = x_1 + x_2 + \dots + x_n + \dots$$

Neste caso, a série $\sum_{n=1}^{\infty} x_n$ diz-se convergente. Quando a sequência das somas parciais S_n não possui limite em E , dizemos que a série $\sum_{n=1}^{\infty} x_n$ é divergente. Uma condição necessária para a convergência da série $\sum_{n=1}^{\infty} x_n$ é que se tenha

$$\lim_{n \rightarrow \infty} x_n = 0.$$

Com efeito, se $a = \lim_{n \rightarrow \infty} S_n$, então $a = \lim_{n \rightarrow \infty} S_{n-1}$ também.

Exemplo B.2. Seja a série geométrica:

$$\sum_{n=0}^{\infty} a^n = 1 + a + a^2 + \dots + a^n + \dots$$

Aqui, a é um número real ou complexo. Quando $|a| < 1$, a série geométrica converge, e sua soma é igual a $(1 - a)^{-1}$. Com efeito, definimos a soma parcial S_n dada por

$$S_n = 1 + a + a^2 + \dots + a^n.$$

Multiplicando ambos os lados de S_n por a , segue que

$$a \cdot S_n = a + a^2 + a^3 + \dots + a^{n+1},$$

que subtraindo essa expressão da definição de S_n , temos

$$S_n - a \cdot S_n = (1 + a + a^2 + \dots + a^n) - (a + a^2 + a^3 + \dots + a^{n+1})$$

o que implica

$$S_n(1 - a) = 1 - a^{n+1},$$

donde $S_n = (1 - a)^{-1} \cdot (1 - a^{n+1})$. Como $|a| < 1$, pelo Exemplo B.1 nos dá

$$\lim_{n \rightarrow \infty} a^{n+1} = 0 \text{ e, portanto, } \lim S_n = (1 - a)^{-1}.$$

Definição B.9. Uma sequência (x_n) em um espaço métrico M chama-se uma sequência de Cauchy quando, para todo $\epsilon > 0$ dado, existe $n_0 \in \mathbb{N}$ tal que

$$m, n > n_0 \Rightarrow d(x_m, x_n) < \epsilon.$$

Definição B.10. Diz-se que o espaço métrico M é completo quando toda sequência de Cauchy em M é convergente.

Definição B.11. Um ponto fixo de uma aplicação $f : M \rightarrow M$ é um ponto $x \in M$ tal que $f(x) = x$.

Definição B.12. Sejam M e N espaços métricos. Uma aplicação $f : M \rightarrow N$ chama-se uma contração quando existe uma constante K , com $0 \leq K < 1$, tal que

$$d(f(x), f(y)) \leq K \cdot d(x, y) \quad \text{para quaisquer } x, y \in M.$$

APÊNDICE C – ALGUNS RESULTADOS RELACIONADOS A ANÁLISE E CÁLCULO

Definição C.1. Seja n um número natural. O espaço euclidiano n -dimensional é o produto cartesiano de n fatores iguais a \mathbb{R} :

$$\mathbb{R}^n = \mathbb{R} \times \mathbb{R} \times \cdots \times \mathbb{R}.$$

Os pontos de \mathbb{R}^n são, pois, todas as n -listas $x = (x_1, \dots, x_n)$ cujas coordenadas x_1, \dots, x_n são números reais. Dados $x = (x_1, \dots, x_n)$ e $y = (y_1, \dots, y_n)$ em \mathbb{R}^n , tem-se $x = y$ se, e somente se, $x_1 = y_1, \dots, x_n = y_n$.

Definição C.2. Um produto interno num espaço vetorial real E é uma regra que faz corresponder a cada par de vetores $x, y \in E$ um número real, indicado por $\langle x, y \rangle$, de tal modo que, para quaisquer $x, x', y \in E$ e $\alpha \in \mathbb{R}$, temos:

$$\text{PI.1 } \langle x, y \rangle = \langle y, x \rangle;$$

$$\text{PI.2 } \langle x + x', y \rangle = \langle x, y \rangle + \langle x', y \rangle;$$

$$\text{PI.3 } \langle \alpha x, y \rangle = \alpha \cdot \langle x, y \rangle = \langle x, \alpha y \rangle;$$

$$\text{PI.4 } x \neq 0 \Rightarrow \langle x, x \rangle > 0.$$

Isto se exprime dizendo que um produto interno é uma função real simétrica, bilinear e positiva definida, $E \times E \rightarrow \mathbb{R}$. O exemplo mais importante é o produto interno canônico do espaço euclidiano \mathbb{R}^n , o qual é dado por

$$\langle x, y \rangle = x_1 y_1 + \cdots + x_n y_n,$$

onde $x = (x_1, \dots, x_n)$ e $y = (y_1, \dots, y_n)$. Neste trabalho, exceto quando indicado de outra forma, o produto interno canônico será o único considerado no espaço euclidiano \mathbb{R}^n .

Teorema C.1. (Teorema de Weierstrass.) Toda função real contínua $f : K \rightarrow \mathbb{R}$ definida num compacto $K \subset \mathbb{R}^n$ atinge seu máximo e seu mínimo em K , isto é, existem pontos $x_0, x_1 \in K$ tais que $f(x_0) \leq f(x) \leq f(x_1)$ para todo $x \in K$.

Demonstração. Veja Lima (2020). □

Definição C.3. Sejam $f : U \rightarrow \mathbb{R}$ definida no aberto $U \subset \mathbb{R}^n$, $a \in U$ e $v \in \mathbb{R}^n$. A *derivada direcional* de f no ponto a , segundo o vetor v , é, por definição o limite

$$\frac{\partial}{\partial v} f(a) = \lim_{t \rightarrow 0} \frac{f(a + tv) - f(a)}{t}$$

quando tal limite existe.

Diferentemente da maioria dos livros de Cálculo, a definição apresentada acima, baseada em Lima (2020), não pressupõe que $|v| = 1$. Admitimos, portanto, que $v \in \mathbb{R}^n$ seja um vetor arbitrário.

Definição C.4. Diremos que a função $f : U \rightarrow \mathbb{R}$ é diferenciável no ponto $a \in U$ quando existirem as derivadas parciais $\frac{\partial f}{\partial x_1}(a), \dots, \frac{\partial f}{\partial x_n}(a)$ e, além disso, para todo vetor $v = (\alpha_1, \dots, \alpha_n)$ tal que $a + v \in U$, tivermos

$$f(a + v) = f(a) + \frac{\partial f}{\partial x_1}(a) \cdot \alpha_1 + \dots + \frac{\partial f}{\partial x_n}(a) \cdot \alpha_n + r(v),$$

onde $\lim_{v \rightarrow 0} \frac{r(v)}{|v|} = 0$. Na igualdade acima, o “resto” $r(v)$ é definido como sendo igual a $f(a + v) - f(a) - \sum \frac{\partial f}{\partial x_i}(a) \cdot \alpha_i$.

Observação C.1. Toda função diferenciável num ponto é contínua e possui derivadas parciais nesse ponto (veja Lima (2020)).

Observação C.2. Seja $f : U \rightarrow \mathbb{R}$ diferenciável no ponto a . Pela observação anterior, f é contínua em a e possui derivadas parciais nesse ponto. Portanto, f admite derivada direcional em relação a qualquer vetor $v = (\alpha_1, \dots, \alpha_n)$, e a fórmula é dada por

$$\frac{\partial f}{\partial v}(a) = \frac{\partial f}{\partial x_1}(a) \cdot \alpha_1 + \dots + \frac{\partial f}{\partial x_n}(a) \cdot \alpha_n$$

(veja Lima (2020)).

Teorema C.2. (Regra da cadeia). Sejam $U \subset \mathbb{R}^m$, $V \subset \mathbb{R}^n$ abertos, $f = (f_1, \dots, f_n) : U \rightarrow \mathbb{R}^n$ tal que $f(U) \subset V$ e cada função coordenada $f_k : U \rightarrow \mathbb{R}$ é diferenciável no ponto $a \in U$. Seja ainda $g : V \rightarrow \mathbb{R}$ uma função diferenciável no ponto $b = f(a)$. Então a função composta $g \circ f : U \rightarrow \mathbb{R}$ é diferenciável no ponto a e suas derivadas parciais são

$$\frac{\partial (g \circ f)}{\partial x_i}(a) = \sum_{k=1}^n \frac{\partial g}{\partial y_k}(b) \cdot \frac{\partial f_k}{\partial x_i}(a).$$

Demonstração. Veja Lima (2020). □

Definição C.5. Dada a função diferenciável $f : U \rightarrow \mathbb{R}$, definida no aberto $U \subset \mathbb{R}^n$, o gradiente de f no ponto $a \in U$ é o vetor $\nabla f(a)$ definido como

$$\nabla f(a) = \left(\frac{\partial f}{\partial x_1}(a), \frac{\partial f}{\partial x_2}(a), \dots, \frac{\partial f}{\partial x_n}(a) \right).$$

Esse vetor contém as derivadas parciais de f em relação a cada uma das variáveis x_1, x_2, \dots, x_n no ponto a .

Teorema C.3. Seja $U \subset \mathbb{R}^n$ convexo. Afim de que a função $f : C \rightarrow \mathbb{R}$ seja convexa é

necessário e suficiente que, para quaisquer $a, b \in U$, a função $\varphi : [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}$, definida por

$$\varphi(t) = f(a + tv), \quad v = b - a,$$

seja convexa.

Equivalentemente: $f : U \rightarrow \mathbb{R}$ é convexa se, e somente se, sua restrição a qualquer segmento de reta $[a, b] \subset U$ é convexa.

Demonstração. Veja Lima (2016). □

Observação C.3. Como aplicação do Teorema C.3, se $f : U \rightarrow \mathbb{R}$ é uma função convexa e o conjunto convexo $U \subset \mathbb{R}^n$ é aberto, então, para cada $a \in U$, existe a derivada de Gâteaux dada por

$$\frac{\partial f}{\partial v^+}(a) = \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{f(a + tv) - f(a)}{t}.$$

Veja Lima (2016).

Observação C.4. Dado $f : U \rightarrow \mathbb{R}$ diferenciável no ponto a , conforme a Observação C.2 e a Definição C.5, podemos expressar a derivada direcional de f no ponto a na direção de v como

$$\frac{\partial f}{\partial v}(a) = \langle \nabla f(a), v \rangle.$$

Exemplo C.1. Prove a Observação 4.1.

Seja uma função $f(x, y)$ que é côncava em um conjunto aberto e convexo $\Omega \subset \mathbb{R}^2$. Segundo a definição de côncavidade, para quaisquer dois pontos (x_1, y_1) e (x_2, y_2) em Ω e para qualquer α no intervalo $[0, 1]$, temos:

$$f(\alpha(x_1, y_1) + (1 - \alpha)(x_2, y_2)) \geq \alpha f(x_1, y_1) + (1 - \alpha)f(x_2, y_2).$$

Para a nossa prova, aplicaremos o Teorema 4.2 de forma a utilizar a desigualdade invertida, uma vez que estamos lidando com uma função côncava. Assim, para qualquer par de pontos x e y em Ω , temos a seguinte relação:

$$f(x) \leq f(y) + \langle \nabla f(y), x - y \rangle.$$

Agora, definimos $x = (x_2, y_2)$ e $y = (x_1, y_1)$. Portanto, ao aplicar o teorema, obtemos

$$f(x_2, y_2) \leq f(x_1, y_1) + \langle \nabla f(x_1, y_1), (x_2 - x_1, y_2 - y_1) \rangle.$$

Aqui, o gradiente $\nabla f(x_1, y_1)$ é dado por

$$\nabla f(x_1, y_1) = (f_x(x_1, y_1), f_y(x_1, y_1)),$$

onde f_x e f_y são as derivadas parciais de f em relação a x e y , respectivamente. Substituindo essa expressão do gradiente na inequação, segue que

$$f(x_2, y_2) \leq f(x_1, y_1) + \langle (f_x(x_1, y_1), f_y(x_1, y_1)), (x_2 - x_1, y_2 - y_1) \rangle.$$

Ao aplicar o produto interno, obtemos

$$\langle \nabla f(x_1, y_1), (x_2 - x_1, y_2 - y_1) \rangle = (x_2 - x_1)f_x(x_1, y_1) + (y_2 - y_1)f_y(x_1, y_1).$$

Portanto, a desigualdade se torna

$$f(x_2, y_2) \leq f(x_1, y_1) + (x_2 - x_1)f_x(x_1, y_1) + (y_2 - y_1)f_y(x_1, y_1).$$

Rearranjando essa inequação, chegamos à desigualdade desejada:

$$f(x_1, y_1) - f(x_2, y_2) \geq (x_1 - x_2)f_x(x_1, y_1) + (y_1 - y_2)f_y(x_1, y_1).$$

Observação C.5. No caso de uma aplicação $f : U \rightarrow \mathbb{R}^n$, definida no aberto $U \subset \mathbb{R}^m$, com $a, a + v \in U$, a fórmula de Taylor se escreve

$$f(a + v) = f(a) + f'(a)v + \frac{1}{2}f''(a)v^2 + \dots + \frac{1}{p!}f^{(p)}(a)v^p + r_p(v),$$

onde

$$f''(a)v^2 = \frac{\partial^2 f}{\partial v^2}(a) = \frac{\partial}{\partial v} \frac{\partial f}{\partial v}(a), \dots, f^{(p)}(a)v^p = \frac{\partial^p f}{\partial v^p}(a), \dots, \frac{\partial^p f}{\partial v^p}(a).$$

Consideremos os seguintes três casos:

1. *Fórmula de Taylor Infinitesimal.* Se f é p -vezes diferenciável no ponto a , então

$$\lim_{v \rightarrow 0} \frac{r_p(v)}{|v|^p} = 0.$$

2. *Fórmula de Taylor com Resto de Lagrange.* Sejam $[a, a+v] \subset U$, f de classe C^p , $p+1$ -vezes diferenciável em cada ponto do segmento aberto $(a, a+v)$, com $|f^{(p+1)}(x)w^{p+1}| \leq M|w|^{p+1}$ para todo $x \in (a, a+v)$ e todo $w \in \mathbb{R}^m$, então

$$|r_p(v)| \leq \frac{M}{(p+1)!}|v|^{p+1}.$$

3. *Fórmula de Taylor com Resto Integral.* Se f é de classe C^{p+1} e $[a, a+v] \subset U$, então

$$r_p(v) = \frac{1}{p!} \int_0^1 (1-t)^p f^{(p+1)}(a+tv)v^{p+1} dt.$$

Para mais informações sobre a Fórmula de Taylor, consulte Lima (2020).