

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA

Jéssica Correia Santos Alves

Análise de Controle Ótimo de um Modelo de Crescimento Tumoral com  
Quimioterapia e Dieta Cetogênica

Juiz de Fora

2020



Jéssica Correia Santos Alves

Análise de Controle Ótimo de um Modelo de Crescimento Tumoral com  
Quimioterapia e Dieta Cetogênica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Matemática da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Matemática. Área de concentração: Matemática Aplicada.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Valéria Mattos da Rosa

Juiz de Fora

2020

Ficha catalográfica elaborada através do Modelo Latex do CDC da UFJF  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Alves, Jéssica.

Análise de Controle Ótimo de um Modelo de Crescimento Tumoral com  
Quimioterapia e Dieta Cetogênica / Jéssica Correia Santos Alves. – 2020.  
89 f.

Orientadora: Valéria Mattos da Rosa

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto  
de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Matemática, 2020.

1. Sistema Imune. 2. Modelagem Matemática. 3. Câncer. 4. Teoria de  
Controle Ótimo. 5. Biomatemática. I. Rosa, Valéria, orient. II. Título.

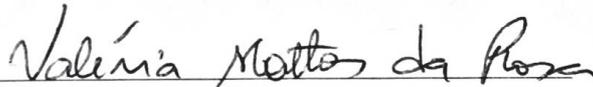
Jéssica Correia Santos Alves

Análise de Controle Ótimo de um Modelo de Crescimento Tumoral com Quimioterapia e Dieta Cetogênica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Matemática da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Matemática.  
Área de concentração: Matemática Aplicada

Aprovada em 08 de dezembro de 2020

BANCA EXAMINADORA



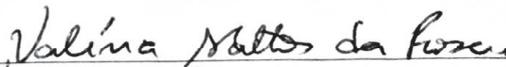
Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Valéria Mattos da Rosa - Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora



P/Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera

Universidade Estadual Paulista



P/Prof. Dr. Sandro Rodrigues Mazonche

Universidade Federal de Juiz de Fora



Dedico este trabalho aos meus avós, Messias (in memoriam) e Margarida, a minha mãe Meire e a minha irmã "Ninha".





## AGRADECIMENTOS

Gostaria de declarar aqui meu agradecimento a todos que direta ou indiretamente contribuíram nessa trajetória. À Deus pela vida, por sempre colocar pessoas boas em meu caminho e por estar comigo a todo momento. À minha mãe Meire e minha irmã Jessiane (Ninha) por me apoiarem e incentivarem a buscar meus sonhos em meio a tantos contratempos. À vovó Margarida e toda minha família.

Aos meus amigos do DMA-UFS, pela convivência e ensinamentos. Em especial, Ítalo que me acompanhou durante toda a graduação e agora, mesmo à distância continua me apoiando. Aos professores e amigos Paulo, Gastão e Wilberclay por compartilharem muito mais que o conhecimento matemático, e estarem sempre dispostos a ajudar e, a Ivanete pelos cafezinhos.

À Mariane pela amizade, por embarcar comigo nessa mudança para Juiz de Fora e pelas experiências compartilhadas no convívio diário, à Sabrina e Welton pelo cuidado e simpatia, Paula pelas conversas e por estar sempre disposta a ajudar. A galera do mestrado, da sala grande e da salinha pelas dúvidas e alegrias compartilhadas.

Ao corpo docente do mestrado em matemática da UFJF e todos os professores que fizeram e fazem parte da minha busca pelo saber. A minha orientadora professora Valéria pelos questionamentos, conselhos, tempo cedido e dúvidas sanadas. Aos membros da banca, por aceitarem o convite e contribuírem com este trabalho.

Por fim, agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.



"A matemática tem sido capaz de olhar para um problema globalmente. Ela não olha para a doença agindo só para a pessoa, mas também agindo na sociedade. Olha o contágio, se está crescendo, se está parando de crescer, se a doença vai ficar endêmica. Às vezes esse olhar nos leva à compreensão de um fenômeno." (MEYER, João F.; 2020).



## RESUMO

Neste trabalho propomos um modelo matemático de crescimento tumoral, o qual retrata os efeitos da interação entre as células cancerosas, imunes e normais com o tratamento combinando a quimioterapia e a dieta cetogênica. Usamos a teoria de controle ótimo apresentada, para minimizar o número de células tumorais e os efeitos colaterais provenientes dos tratamentos.

**Palavras-chave:** Sistema Imune. Modelagem Matemática. Câncer. Teoria de Controle Ótimo. Biomatemática.



## ABSTRACT

In this work we propose a mathematical model of tumor growth, which depicts the effects of the interaction between cancer, immune and normal cells with the treatment combining chemotherapy and the ketogenic diet. We use the theory of optimal control presented, to minimize the number of tumor cells and side effects resulting from treatments.

**Keywords:** Immune System. Mathematical Modeling. Cancer. Optimal Control Theory. Biomathematics.





## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1 – Formação de um tumor. . . . .	24
Figura 2.2 – Comparação entre o formato de um tumor benigno e de um tumor maligno. . . . .	25
Figura 3.1 – Ponto crítico estável, assintoticamente estável e instável. . . . .	31
Figura 3.2 – Solução do exemplo (3.1.8) em relação ao tempo, com constantes $c_1 = 2$ e $c_2 = 0,5$ . . . . .	33
Figura 3.3 – Solução do exemplo (3.1.9) em relação ao tempo, com constantes $c_1 = 1$ , $c_2 = -1$ e $c_3 = 1$ . . . . .	34
Figura 3.4 – Solução do exemplo (3.12) em relação ao tempo, com condições iniciais $y_{10} = 1$ e $y_{20} = 0,3$ . . . . .	39
Figura 3.5 – Comportamento da solução ótima do exemplo (3.2.7). O primeiro gráfico representa o estado ótimo $x^*$ e o segundo seu controle ótimo $u^*$ . . . . .	42
Figura 3.6 – Comportamento da solução ótima do exemplo (3.2.10). O primeiro gráfico representa o estado ótimo $x^*$ e o segundo seu controle ótimo $u^*$ . . . . .	45
Figura 3.7 – Comportamento da solução ótima do exemplo (3.2.15). O primeiro gráfico representa o estado ótimo $x^*$ e o segundo seu controle ótimo $u^*$ . . . . .	49
Figura 3.8 – Comportamento da solução ótima do exemplo (3.2.16). O primeiro gráfico representa o estado ótimo $x^*$ e o segundo seu controle ótimo limitado $u^*$ . . . . .	51
Figura 3.9 – Comportamento da solução ótima do exemplo (3.2.17). O primeiro gráfico mostra o estado ótimo em que $x_1^*$ e $x_2^*$ são representados respectivamente pelas linhas contínua e tracejada, já o segundo gráfico trás o controle ótimo $u^*$ . . . . .	53
Figura 3.10 – Comportamento da solução ótima do exemplo (3.2.18). O primeiro gráfico representa o estado ótimo $x^*$ e o segundo seu controle ótimo, onde $u_1^*$ é a linha contínua e $u_2^*$ a linha tracejada. . . . .	55
Figura 5.1 – Simulação numérica do modelo (4.5) com o tratamento quimioterápico e a dieta cetogênica em torno do ponto de equilíbrio livre de tumores. . . . .	76
Figura 5.2 – Simulação numérica do modelo (4.5) com o tratamento quimioterápico e a dieta cetogênica em torno do ponto de equilíbrio em coexistência. . . . .	78
Figura 5.3 – Simulação numérica do modelo (5.1). Solução ótima para o problema (4.16) sujeito à (4.17). . . . .	79
Figura 5.4 – Simulação numérica do modelo (4.5) sem tratamentos. . . . .	80

Figura 5.5 – Comparação entre as simulações numéricas dos modelos (4.5) (linha tracejada), (5.1) (linha contínua) com o tratamento quimioterápico e a dieta cetogênica, e sem tratamento (linha pontilhada). . . . . 81



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INCA	Instituto Nacional de Câncer
DCC	Dieta Cetogênica Clássica
DC-TCM	Dieta Cetogênica a Base de Triglicerídeos de Cadeia Média
DAM	Dieta de Atkins Modificada
DBIG	Dieta de Baixo Índice Glicêmico
TCM	Triglicerídeos de Cadeia Média
OMS	Organização Mundial da Saúde
RIO	Real Instituto de Oncologia



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> . . . . .	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>ASPECTOS BIOLÓGICOS</b> . . . . .	<b>24</b>
2.1	QUIMIOTERAPIA . . . . .	25
2.2	DIETA CETOGÊNICA . . . . .	26
<b>3</b>	<b>ASPECTOS MATEMÁTICOS</b> . . . . .	<b>30</b>
3.1	EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS . . . . .	30
3.1.1	Sistemas Lineares . . . . .	32
3.1.2	Sistemas Não-Lineares . . . . .	35
3.2	TEORIA DE CONTROLE ÓTIMO . . . . .	39
3.2.1	Condições Necessárias e Suficientes para Otimalidade . . . . .	40
3.2.2	Condições de Estado no Tempo Final . . . . .	46
<b>4</b>	<b>MODELO MATEMÁTICO DE CRESCIMENTO TUMORAL</b>	<b>57</b>
4.1	MODELO . . . . .	57
4.1.1	Comportamento das Soluções do Sistema . . . . .	59
4.1.2	Equilíbrio e Estabilidade . . . . .	63
4.2	MODELO DE CRESCIMENTO TUMORAL COM CONTROLE . . . . .	67
4.2.1	Caracterização do Controle Ótimo . . . . .	70
<b>5</b>	<b>SIMULAÇÕES NUMÉRICAS</b> . . . . .	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> . . . . .	<b>83</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> . . . . .	<b>86</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A matemática é uma grande aliada no estudo e na busca do controle de doenças. Data-se do século 18 uma das suas primeiras contribuições, com o médico, físico e matemático Daniel Bernoulli (1700-1782) para a erradicação da varíola na Europa (SANTOS, 2016). Através de modelos matemáticos que tentam descrever o comportamento, a evolução e a disseminação de determinadas doenças podemos estudar e fazer experimentos computacionais sem afetar diretamente animais e pessoas.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer "José de Alencar Gomes da Silva"(INCA) "[...] o câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países [...]". As formas de diagnóstico e tratamento são muitas, como também as pesquisas para melhorar-los e garantir uma sobrevida aos pacientes.

Entre as pesquisas em andamento podemos incluir os modelos matemáticos de câncer, criados para descrever a dinâmica tumoral. Na literatura existem variados exemplos de modelos, seja de um tipo de câncer específico ou não, considerando algum tratamento, combinando tratamentos, ou até mesmo sem tratamento.

Neste trabalho, estudamos a modelagem matemática do câncer juntamente com alguns de seus tratamentos, propondo um modelo matemático de crescimento tumoral com a interação das populações de células cancerosas, imunológicas e normais, a ação da quimioterapia e da dieta cetogênica, atuando como tratamentos principal e adjuvante (não farmacológico), respectivamente.

A partir da ação dos tratamentos estudados, temos como principal objetivo otimizar-los, de modo que seja possível reduzir ou eliminar a quantidade de células tumorais e minimizar os possíveis efeitos colaterais provenientes dos tratamentos.

O trabalho é dividido em cinco capítulos trazendo algumas noções básicas nos dois primeiros. No Capítulo 2 temos um resumo com os principais termos biológicos usados no decorrer do trabalho, entre eles uma definição de câncer e alguns tratamentos, com foco na quimioterapia e suas formas de administração. Além disso, trazemos também a dieta cetogênica, sua definição e qual sua contribuição em um tratamento anticâncer.

No Capítulo 3 apresentamos a teoria matemática utilizada na dissertação, dividindo o capítulo em duas seções. Na primeira abordamos alguns resultados das equações diferenciais ordinárias (EDO) como sistemas lineares e não-lineares, ponto de equilíbrio, estabilidade e teoremas como, o Hartman-Grobmann. A segunda seção refere-se a teoria de controle ótimo, mostramos como montar um problema de controle ótimo e resolve-lo, as condições necessárias, e suficientes, e o teorema do Princípio do Máximo de Pontryagin.

No Capítulo 4 apresentamos o modelo de crescimento tumoral que será analisado, tendo como variáveis as células tumorais, imunes e normais, quimioterapia como tratamento



principal e a dieta cetogênica como adjuvante. Analisamos o comportamento das soluções do sistema, achamos os pontos de equilíbrio e as condições para estabilidade. Em seguida montamos um problema de controle ótimo quadrático, apresentando o funcional a ser otimizado, e usando a teoria do Capítulo 3 encontramos os controles ótimos que otimizam o problema proposto, desde que o nosso principal interesse é minimizar a população de células tumorais, a administração dos medicamentos e conseqüentemente os efeitos colaterais do tratamento.

Dando prosseguimento ao trabalho, no Capítulo 5 apresentamos as soluções numéricas do modelo. Em um primeiro cenário, usamos o método numérico *Runge-Kutta de 4ª ordem* para resolver numericamente o modelo em torno de seus pontos de equilíbrio. Posteriormente, utilizamos o método iterativo *Forward-Backward Sweep Method* para encontrar a solução do problema de controle ótimo. Simulamos ainda, o modelo sem tratamento, com o propósito de comparar com os resultados apresentados anteriormente. Por fim, no Capítulo 6 apresentamos as observações finais dos resultados obtidos durante a pesquisa, incluindo algumas implicações biológicas do nosso trabalho.

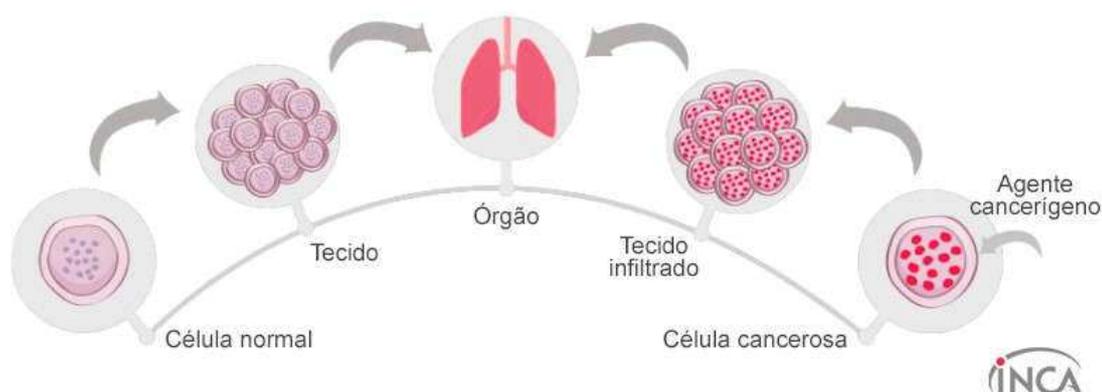


## 2 ASPECTOS BIOLÓGICOS

Há algum tempo atrás ser diagnosticado com câncer era considerado uma sentença de morte, a doença não era muito discutida e existia até receio em pronunciar seu nome. No entanto, isto tem mudado bastante, graças aos estudos que vêm sendo desenvolvidos, melhorando as formas de diagnósticos e as terapias. Porém, a cada ano a quantidade de pacientes diagnosticados com câncer vem aumentando, tornando-o um dos maiores problemas de saúde pública no mundo (OMS, 2020). No Brasil, para cada ano do triênio 2020 – 2022 estima-se 625 mil novos casos de câncer (INCA, 2020).

O nosso corpo é composto de muitos tipos de células que se reproduzem a todo momento de maneira controlada. No entanto, nesse processo o nosso material genético (DNA) pode sofrer alterações, causando o crescimento celular desordenado, levando a formação dos chamados tumores, o que caracteriza a classe de doenças conhecidas como câncer. Segundo Rodrigues, Mancera e Pinho (2011) "[...] sua causa é essencialmente genética, hereditária ou não, e pode ser potencializada por agentes externos ao organismo hospedeiro, tais como radiação ionizante, substâncias cancerígenas e agentes virais." A seguir, temos uma ilustração da formação de um tumor:

Figura 2.1 – Formação de um tumor.

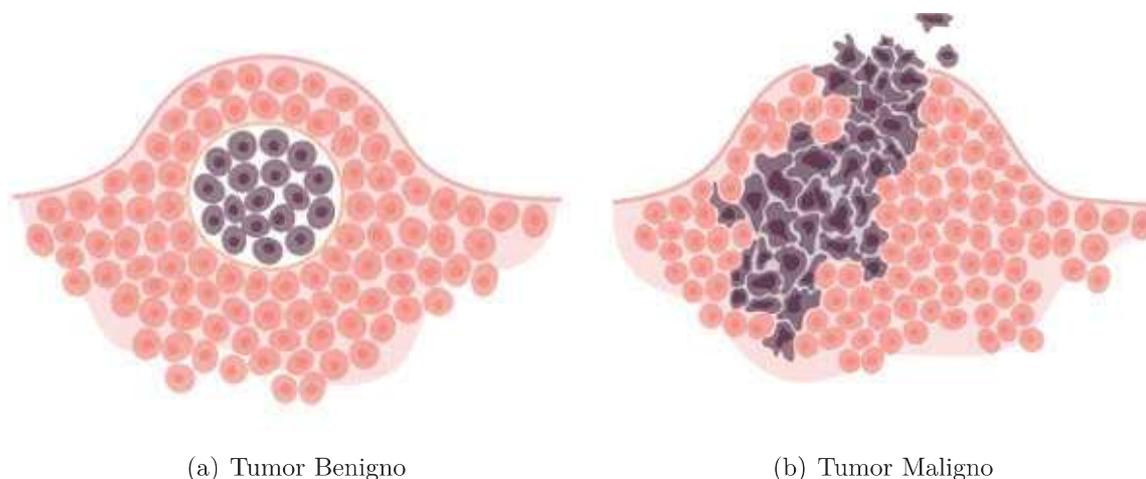


Fonte: Página do Instituto Nacional do Câncer (INCA , 2020).

Nem todo tumor é câncer. Existem vários tipos de classificações, as mais utilizadas levam em consideração dois aspectos básicos: o comportamento biológico e a histogênese<sup>1</sup>, denominando-os como benignos e malignos representados na Figura 2.2. Os tumores benignos são caracterizados pelo crescimento anormal das células maduras, costumam apresentar limites bem definidos, e quando removidos não voltam a crescer, tais como o lipoma e o mioma. Já os malignos podem destruir os tecidos saudáveis, invadir os vizinhos e desenvolverem metástases (propagação do câncer de uma parte para outra).

<sup>1</sup> A histogênese é o nome dado ao desenvolvimento dos tecidos embrionários em um organismo.

Figura 2.2 – Comparação entre o formato de um tumor benigno e de um tumor maligno.



Fonte: Página Mundo Educação (Mundo Educação , 2020).

O câncer pode ser tratado com cirurgia, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, terapia com anticorpos monoclonais, drogas antiangiogênicas, dieta cetogênica, viroterapia, entre outros tratamentos. Essas terapias são empregadas com o objetivo de cura, prolongamento da vida útil e melhora da qualidade de vida do paciente, como visto em (INCA, 2019). É importante observar que a escolha da terapia depende do tipo de câncer, localização, idade e estado do paciente.

Em grande parte dos pacientes o tratamento é realizado combinando as terapias, podendo assim classificá-las como principal e adjuvante. Neste trabalho buscamos combinar a quimioterapia (principal) com a dieta cetogênica (adjuvante).

## 2.1 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia é um dos tratamentos anticâncer mais conhecidos. Ela associa um ou mais agentes quimioterápicos (fármacos) em uma administração padronizada para combater o câncer. Esses fármacos são levados pela corrente sanguínea a todas as partes do corpo, destruindo as células cancerosas e impedindo-as, de se espalharem. Conforme o (INCA, 2020) ela pode ser administrada:

- **Via oral**

São comprimidos, cápsulas e líquidos, que podem ser tomados em casa.

- **Intravenosa**

A medicação é aplicada na veia ou por meio de cateter (tubo colocado na veia), na forma de injeções ou dentro do soro.

- **Intramuscular**

A medicação é aplicada por meio de injeções no músculo.

- **Subcutânea**

A medicação é aplicada por meio de injeção no tecido gorduroso acima do músculo.

- **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.

- **Tópica** (sobre a pele)

O medicamento, que pode ser líquido ou pomada, é aplicado na pele.

Sendo a rápida divisão celular uma das principais características das células tumorais, esses quimioterápicos são desenvolvidos com o principal objetivo de destruir as células que se reproduzem rapidamente, em geral, interferindo na síntese de moléculas necessárias para replicação do DNA. No entanto, eles não agem de maneira seletiva, atingindo também o grupo de células normais de rápida reprodução como as células do trato digestivo, da medula óssea e os folículos pilosos, causando os efeitos colaterais da quimioterapia, perda de cabelo, prisão de ventre, diarreia, enjôos e vômitos, imunossupressão (baixa taxa de glóbulos brancos), inflamação do revestimento do tubo digestivo, entre outros.

## 2.2 DIETA CETOGÊNICA

Muitos componentes e suplementos alimentares têm sido avaliados como agentes de prevenção para o câncer, no entanto, poucos estudos estavam sendo realizados com uma dieta como possível tratamento adjuvante. Segundo Weber et al. (2020) "[...] nas células cancerosas a maior parte da energia vem da glicose, mesmo que o oxigênio esteja presente [...]".

Vários estudos mostram que ao contrário do que ocorre com as células normais uma das principais características observadas nas células tumorais, é o chamado Efeito de Warburg, ou seja, as células preferem produzir energia pela glicólise anaeróbia ao invés da fosforilação oxidativa mitocondrial, isto é, produção a partir do oxigênio. Com isso, é sustentada a hipótese de que as células cancerosas são altamente dependentes do consumo de glicose para sobreviver. Essa diferença com o metabolismo celular normal desperta o interesse em usá-la para sensibilizar as células tumorais nas terapias. Dessa forma, o consumo de baixo carboidrato e alto teor de gordura podem apresentar um tratamento eficaz, barato e relativamente mais fácil de implementar em comparação com outras terapias.

A dieta cetogênica é uma dieta rica em gorduras, pobre em carboidratos simples e com quantidades adequadas de proteínas. Foi desenvolvida no início do século 20, em decorrência de relatos de que altos níveis de corpos cetônicos diminuíam a carga compulsiva durante a epilepsia (DHAMIJA, ECKERT e WIRRELL (2013) ; XAVIER (2020)), sendo gradualmente adotada como um tratamento não farmacológico. Geralmente, a dieta cetogênica clássica (DCC) segue a formulação 4:1 de gordura para carboidrato+proteína fornecendo 90% de gorduras (lipídios), 6-8% de proteínas e 2-4% de carboidratos. Com o propósito de melhorar a aceitação dos pacientes, foram surgindo, com o passar dos anos, dietas cetogênicas alternativas: a dieta cetogênica a base de triglicerídeos de cadeia média<sup>2</sup> (DC-TCM), a dieta de Atkins modificada (DAM) e a dieta de baixo índice glicêmico (DBIG). A tabela abaixo compara as composições das dietas cetogênicas citadas.

Tabela 2.1 – Composição das Dietas Cetogênicas.

Dietas	Gordura %	Proteína %	Carboidrato %	Relação Cetogênica
DCC	90	6-8	2-4	4:1
DC-TCM	71	10	19	1,2:1
DAM	60-70	20-30	6	1:1
DBIG	60	30	10	0,6:1

Fonte: XAVIER (2020).

A DCC é tradicionalmente a mais utilizada. A DC-TCM possui resultados parecidos com a DCC e costuma ser mais aceita pelos pacientes por permitir mais escolhas alimentares e porções maiores de frutas e hortaliças (SCHWARTZ et al. (1989); LIU et al. (2013) e SAMPAIO (2016)). Entretanto, apresentou efeitos colaterais como: perda de peso, diarreia, cólicas abdominais, náuseas, litíase renal (pedra nos rins), odor corporal e alterações de humor (MAK (1999)).

Menos restritas que as anteriores, são as DAM e DBIG. A DAM permite o consumo diário de cerca de 6% de carboidratos (20-30g) aumentando progressivamente conforme a tolerância (KOSSOFF e DORWARD (2008) e LUAT et al. (2016)), não há contenção protéica, calórica ou lipídica e geralmente possui menos efeitos colaterais que a DCC. A DBIG fornece 60% de gorduras, 30% de proteína e 10% de carboidratos (até 60g/dia) com baixo índice glicêmico, apresenta menos efeitos colaterais e é de fácil implementação (MEIRA (2019)).

Conforme Dhamija, Eckert e Wirrel (2013) "Apesar de tudo, os diferentes tipos de dietas cetogênicas parecem ter eficácia semelhante [...]".

<sup>2</sup> Os triglicerídeos de cadeia média (TCM) são gorduras encontradas em alimentos como óleo de coco e laticínios. São de rápida absorção o que os torna fonte de energia e menos dispostos ao acúmulo de gordura.

Recentemente, um grande número de estudos pré-clínicos tem sido realizados com a dieta cetogênica como tratamento adjuvante para o câncer em animais. Em humanos ainda são poucos, tornando difícil encontrar dados sobre os tipos de cânceres que melhor respondem a dieta. Na maioria desses estudos está sendo observada a redução da massa do tumor, o aumento da sobrevida em cânceres animais de próstata, cólon, gástrico e glioma maligno (BECK e TISDALE (1989); SEYFRIED et al. (2003); FREEDLAND et al. (2008); OTTO et al. (2008); MAVROPOULOS et al. (2009); MASKO et al. (2010); STAFFORD et al. (2010) e MAURER et al. (2011)), como também, o atraso na formação de novos tumores, e a diminuição da caquexia<sup>3</sup> induzida pelo câncer (TISDALE, BRENNAN e FEARON (1987) e BECK e TISDALE (1989)). Além disso, a dieta cetogênica levanta evidências como potencial sensibilizadora das células cancerosas para as terapias, por exemplo, potencializar os efeitos da radioterapia e da quimioterapia, reação observada em diferentes tipos de cânceres em camundongos como, mama, bexiga, pancreático, leucemia mielóide aguda, glioma maligno e alguns tipos de cânceres de pulmão, citados em (ALLEN et al. (2014) e WEBER et al. (2020)). A dieta pode ainda melhorar os efeitos colaterais dos tratamentos acima (ALLEN et al. (2014)).

Segundo Zuccoli et al. (2010) "[...] uma paciente de 65 anos tratada com a dieta cetogênica restrita em calorias padrão mostrou uma melhora considerável no tratamento de um glioblastoma multiforme [...]". No entanto, como todo tratamento de câncer e devido ao alto consumo de gorduras, estudos indicam que a dieta pode causar efeitos colaterais principalmente nas crianças, tais como náuseas, vômitos, letargia, hipoglicemia (devido a baixa ingestão de glicose) e danos renais (DHAMIJA, ECKERT e WIRRELL (2013)). Já os adultos, podem manifestar desconforto gastrointestinal, aumento dos níveis de colesterol, deficiências de minerais, e assim como as crianças, danos renais, pois, há eliminação de resíduos nitrogenados. Entretanto, nas referências estudadas não foi relatado nenhum dano renal absoluto.

---

<sup>3</sup> A caquexia relacionada ao câncer é uma síndrome multifatorial que ocorre entre 50 a 80% dos pacientes com câncer avançado. Caracteriza-se por perda de tecido adiposo e muscular, associado a processo inflamatório sistêmico e consequente redução de massa corpórea. Essas alterações metabólicas levam a perda da funcionalidade e diminuição da qualidade de vida (RIO, 2020).





### 3 ASPECTOS MATEMÁTICOS

Neste capítulo apresentaremos alguns conceitos das teorias de Equações Diferenciais Ordinárias e de Controle Ótimo que serão usados ao longo trabalho. As demonstrações dos resultados fogem do escopo desta dissertação, desse modo iremos referenciá-las.

#### 3.1 EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS

Uma das principais ferramentas da teoria das Equações Diferenciais Ordinárias que usamos em nosso trabalho são os sistemas de equações diferenciais, neste contexto, também conhecidos como modelos, geralmente, eles descrevem a dinâmica de determinadas espécies e fenômenos.

**Definição 3.1.1.** *Sejam  $U \subset \mathbb{R}^n$  um aberto e uma função  $g : U \rightarrow \mathbb{R}^{n+1}$ . Um sistema de EDO é uma coleção de  $n$  equações diferenciais ordinárias da forma:*

$$\begin{cases} y_1' = g_1(t, y_1, y_2, \dots, y_n), \\ y_2' = g_2(t, y_1, y_2, \dots, y_n), \\ \vdots \\ y_n' = g_n(t, y_1, y_2, \dots, y_n). \end{cases}$$

**Notação:** Para simplificar a escrita do sistema, usaremos a notação abaixo.

$$\frac{dy}{dt} = g(t, y), \quad (3.1)$$

onde

$$y(t) = \begin{pmatrix} y_1(t) \\ y_2(t) \\ \vdots \\ y_n(t) \end{pmatrix} \text{ e } g(t, y) = \begin{pmatrix} g_1(t, y_1, \dots, y_n) \\ g_2(t, y_1, \dots, y_n) \\ \vdots \\ g_n(t, y_1, \dots, y_n) \end{pmatrix}.$$

**Definição 3.1.2.** *Seja  $I \subset \mathbb{R}$ . Uma função  $y : I \rightarrow \mathbb{R}^n$ , é dita solução do sistema (3.1) sempre que para todo  $t \in I$ ,  $\frac{dy}{dt} = g(t, y)$ . Além disso, dado  $y_0 \in \mathbb{R}^n$ ,  $y(t)$  é solução de um problema de valor inicial*

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = g(t, y), \\ y(t_0) = y_0, \end{cases} \quad (3.2)$$

no intervalo  $I$  se  $t_0 \in I$ ,  $y(t_0) = y_0$  e  $y(t)$  é a solução do sistema (3.1).

**Definição 3.1.3.** Um sistema de equações diferenciais é chamado de autônomo quando as funções  $g_i$ ,  $i = 1, \dots, n$  não dependem explicitamente da variável  $t$ , isto é:

$$\frac{dy}{dt} = g(y), \quad (3.3)$$

**Observação 3.1.4.** Em nossos estudos, trabalharemos apenas com funções  $g$  autônomas.

A seguir, enunciaremos um importante resultado para a existência e unicidade de equações diferenciais. Sua demonstração encontra-se em HIRSCH, SMALE e DEVANEY (2012).

**Teorema 3.1.5.** Seja  $g : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  uma função de classe  $C^1$ . Então existe  $\epsilon > 0$  tal que o problema de valor inicial (3.2) tem uma única solução  $y(t)$  no intervalo  $[-\epsilon, \epsilon]$ .

**Definição 3.1.6.** Um ponto  $\bar{y} = (\bar{y}_1, \dots, \bar{y}_n)$  tal que  $g(\bar{y}) = 0$  é chamado de ponto de equilíbrio, ou crítico ou estacionário do sistema (3.3) e corresponde a uma solução constante  $y(t) = \bar{y}$  de (3.3).

**Definição 3.1.7.** Seja  $\bar{y}$  um ponto estacionário para o problema de valor inicial (3.2). Dizemos que  $\bar{y}$  é

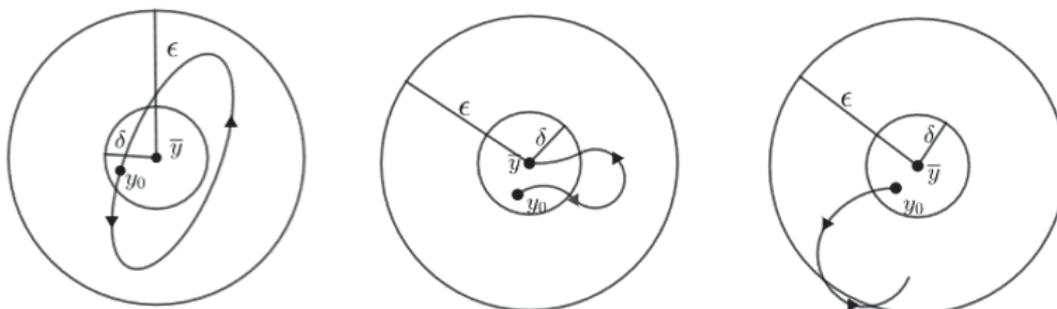
- i. estável, se dado  $\epsilon > 0$ , existe  $\delta > 0$ , tal que, para todo  $t \geq 0$ ,  $\|y(t) - \bar{y}\| < \epsilon$ , sempre que  $\|y_0 - \bar{y}\| < \delta$ ;*
- ii. assintoticamente estável, se  $\bar{y}$  é estável e existe  $\eta > 0$  tal que:*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|y(t) - \bar{y}\| = 0,$$

*sempre que  $\|y_0 - \bar{y}\| < \eta$ ;*

- iii. instável, se  $\bar{y}$  não é estável.*

Figura 3.1 – Ponto crítico estável, assintoticamente estável e instável.



Fonte: Elaborada pela autora em 2020.

### 3.1.1 Sistemas Lineares

O modelo a ser trabalhado nesta dissertação é um sistema de equações diferenciais não-linear, no entanto, primeiro é preciso entender a dinâmica linear. Considere o sistema tal que

$$g(y) = Ay, \quad (3.4)$$

em que  $A$  é uma matriz constante  $n \times n$ . Em Bessa (2011) vemos que as soluções de um sistema linear da forma

$$\frac{dy}{dt} = Ay, \quad (3.5)$$

são do tipo

$$y(t) = ve^{\lambda t},$$

sendo  $\lambda$  um autovalor de  $A$  e  $v$  seu autovetor associado. Recordemos que os autovalores são as raízes do polinômio característico  $p(\lambda) = \det(A - \lambda I)$  e os autovetores associados são encontrados resolvendo  $(A - \lambda I)v = 0$ .

**Exemplo 3.1.8.** *Considere o sistema*

$$\begin{cases} y_1' = -2y_1 - 2y_2, \\ y_2' = -2y_1 - 5y_2. \end{cases}$$

A matriz  $A$  desse sistema é

$$A = \begin{bmatrix} -2 & -2 \\ -2 & -5 \end{bmatrix}.$$

Assim,

$$(-2 - \lambda)(-5 - \lambda) - 4 = 0,$$

é a equação característica do sistema. Logo, suas raízes são

$$\lambda_1 = -1 \text{ e } \lambda_2 = -6,$$

e os autovetores associados,

$$v_1 = \begin{bmatrix} 2 \\ -1 \end{bmatrix} \text{ e } v_2 = \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix}.$$

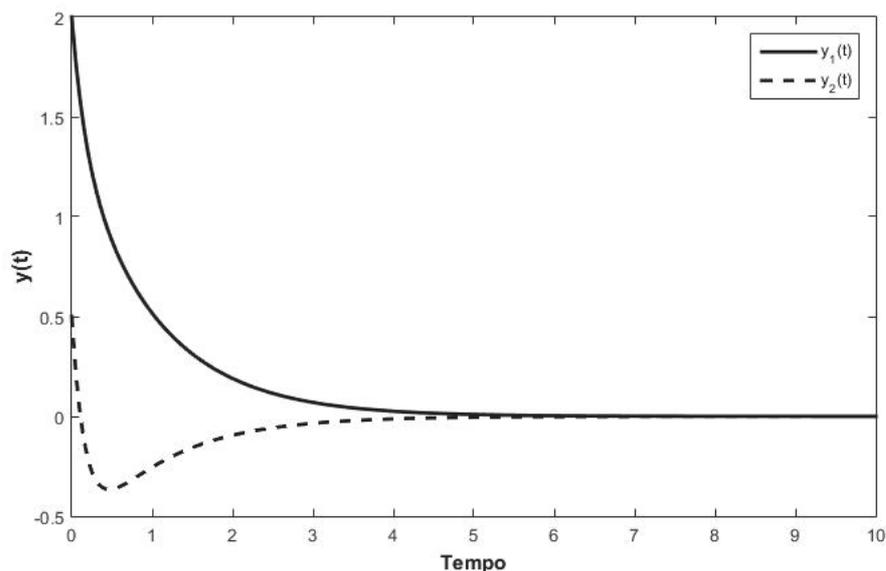
Dessa forma, a solução geral do sistema é dada por

$$y(t) = c_1 \begin{bmatrix} 2 \\ -1 \end{bmatrix} e^{-t} + c_2 \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix} e^{-6t},$$

com  $c_1$  e  $c_2$  constantes arbitrárias.

Podemos observar que, independente das constantes  $c_1$  e  $c_2$ , a solução  $y(t) \rightarrow 0$  quando  $t \rightarrow \infty$ .

Figura 3.2 – Solução do exemplo (3.1.8) em relação ao tempo, com constantes  $c_1 = 2$  e  $c_2 = 0,5$ .



Fonte: Elaborada pela autora em 2020.

**Exemplo 3.1.9.** Considere o sistema

$$\begin{cases} y_1' = y_1, \\ y_2' = y_1 + 2y_2, \\ y_3' = y_1 - y_3. \end{cases}$$

A matriz  $A$  é dada por

$$A = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 1 & 2 & 0 \\ 1 & 0 & -1 \end{bmatrix},$$

com equação característica,

$$(1 - \lambda)(2 - \lambda)(-1 - \lambda) = 0,$$

e então os autovalores são dados por,

$$\lambda_1 = 1, \lambda_2 = 2 \text{ e } \lambda_3 = -1,$$

e os autovetores associados por,

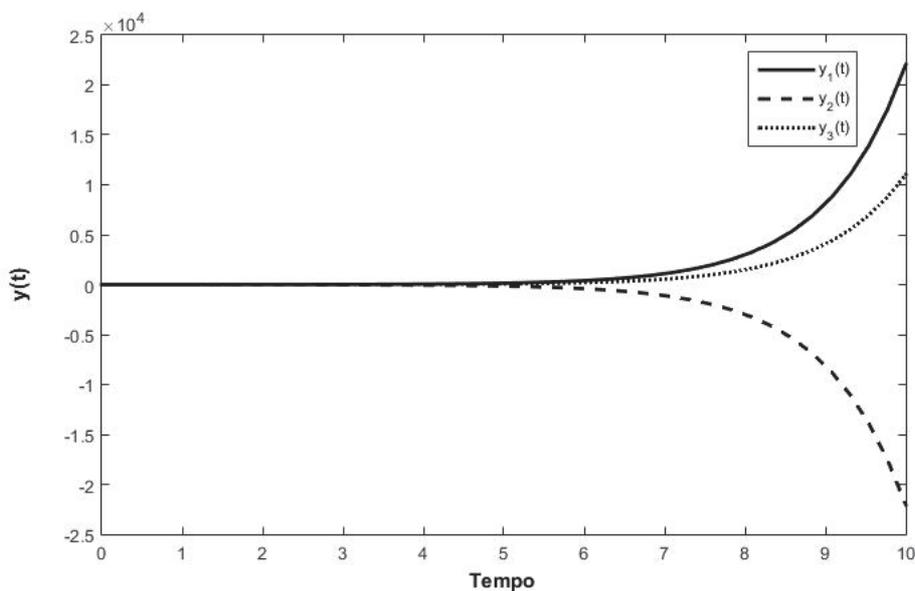
$$v_1 = \begin{bmatrix} 2 \\ -2 \\ 1 \end{bmatrix}, v_2 = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix} \text{ e } v_3 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}.$$

Dessa forma, a solução geral do sistema é dada por

$$y(t) = \begin{bmatrix} e^t & 0 & 0 \\ e^{2t} - e^t & e^{2t} & 0 \\ \frac{1}{2}(e^t - e^{-t}) & 0 & e^{-t} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \\ c_3 \end{bmatrix},$$

com  $c_1$ ,  $c_2$  e  $c_3$  constantes arbitrárias.

Figura 3.3 – Solução do exemplo (3.1.9) em relação ao tempo, com constantes  $c_1 = 1$ ,  $c_2 = -1$  e  $c_3 = 1$ .



Fonte: Elaborada pela autora em 2020.

O teorema a seguir, nos apresenta uma forma de classificar os pontos de equilíbrio de acordo com autovalores das equações características. Sua demonstração consta em BESSA (2011).

**Teorema 3.1.10.** *O ponto crítico  $\bar{y}$  do sistema linear (3.5) é:*

- i. assintoticamente estável se os autovalores  $\lambda_i$ ,  $i = 1, \dots, n$  são reais e negativos ou têm a parte real negativa;*
- ii. estável, mas não assintoticamente estável se  $\lambda_i$ ,  $i = 1, \dots, n$  são imaginários puros;*
- iii. instável se  $\lambda_i$ ,  $i = 1, \dots, n$  são reais e pelo menos um deles é positivo ou se possuem parte real positiva.*

Voltemos ao sistema do exemplo (3.1.8). É claro que  $\bar{y} = [0, 0]^T$  é ponto crítico do sistema, e sendo  $\lambda_1 = -1$  e  $\lambda_2 = -6$  seus autovalores, vemos pelo teorema (3.1.10) que  $\bar{y}$  é assintoticamente estável. Para o sistema do exemplo (3.1.9), temos  $\bar{y} = [0, 0, 0]^T$  como ponto crítico e seus autovalores são  $\lambda_1 = 1$ ,  $\lambda_2 = 2$  e  $\lambda_3 = -1$ , logo  $\bar{y}$  é instável.

### 3.1.2 Sistemas Não-Lineares

O modelo proposto neste trabalho é um sistema de equações diferenciais ordinárias não-linear, e como grande parte dos problemas não-lineares não é possível classificar o ponto de equilíbrio com base nas soluções explícitas. Desse modo, precisaremos dos resultados abaixo, para associar os sistemas não-lineares com um sistema linear. No que segue,  $g(y)$  é não-linear.

**Definição 3.1.11.** *Seja  $U$  um aberto de  $\mathbb{R}^n$  e  $g \in \mathcal{C}^1$ . Para  $y_0 \in U$ , seja  $\phi(t, y_0)$  a solução do problema de valor inicial*

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = g(y), \\ y(t_0) = y_0. \end{cases} \quad (3.6)$$

Então, para  $t \in I$ , o conjunto de mapas  $\phi_t$  definido por  $\phi_t(y_0) = \phi(t, y_0)$  é chamado de fluxo da equação diferencial  $\frac{dy}{dt} = g(y)$  ou de fluxo definido pela equação diferencial.

**Definição 3.1.12.** *Um campo de vetores  $Y$  num subconjunto  $U \subset \mathbb{R}^n$  é uma aplicação  $Y : U \rightarrow \mathbb{R}^n$ . Tal campo define uma EDO autônoma*

$$\frac{dy}{dt} = Y(y).$$

**Definição 3.1.13.** *Sejam  $\frac{dy}{dt} = g(y)$  e  $\bar{y}$  seu ponto de equilíbrio. A matriz*

$$J(\bar{y}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial y_1} & \frac{\partial g_1}{\partial y_2} & \cdots & \frac{\partial g_1}{\partial y_n} \\ \vdots & & & \\ \frac{\partial g_n}{\partial y_1} & \frac{\partial g_n}{\partial y_2} & \cdots & \frac{\partial g_n}{\partial y_n} \end{pmatrix},$$

é dita matriz Jacobiana de  $g$  no ponto  $\bar{y}$ . Ademais, o sistema linear de equações diferenciais

$$\frac{dz}{dt} = J(\bar{y})z, \quad (3.7)$$

é conhecido como o sistema linear associado a

$$\frac{dy}{dt} = g(y) \quad (3.8)$$

no ponto  $\bar{y}$ .

**Definição 3.1.14.** O sistema (3.7) de equações diferenciais se diz hiperbólico, se todos os autovalores de  $J(\bar{y})$  têm parte real não nula. Nesse caso,  $\bar{y}$  é chamado ponto de equilíbrio hiperbólico.

**Observação 3.1.15.** Um equilíbrio hiperbólico é:

- a. atrator, se a parte real dos autovalores é negativa;
- b. retrator, se a parte real dos autovalores é positiva;
- c. sela, se a parte real dos autovalores possuem sinais distintos.

**Exemplo 3.1.16.** Classifique os pontos de equilíbrio do sistema não-linear (3.8), em que

$$g(y) = \begin{bmatrix} y_1^2 - y_2^2 - 1 \\ 2y_2 \end{bmatrix}.$$

**Solução.**

Fazendo  $g(y) = 0$  encontramos os pontos de equilíbrio do sistema. São eles,

$$\bar{y}_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \text{ e } \bar{y}_2 = \begin{bmatrix} -1 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

A jacobiana de  $g(y)$  é

$$J(\bar{y}) = \begin{pmatrix} 2y_1 & -2y_2 \\ 0 & 2 \end{pmatrix}.$$

Então, as matrizes jacobiana aplicadas nos pontos de equilíbrio são

$$J(\bar{y}_1) = \begin{bmatrix} 2 & 0 \\ 0 & 2 \end{bmatrix} \text{ e } J(\bar{y}_2) = \begin{bmatrix} -2 & 0 \\ 0 & 2 \end{bmatrix}.$$

Logo, pela observação acima, temos que o equilíbrio  $\bar{y}_1$  é retrator e o  $\bar{y}_2$  é sela, já que os autovalores de  $J(\bar{y}_1)$  e  $J(\bar{y}_2)$  são  $\lambda_1 = 2 = \lambda_2$  e  $\lambda_1 = -2, \lambda_2 = 2$  respectivamente.

**Definição 3.1.17.** Seja  $U$  um conjunto aberto de  $\mathbb{R}^n$  e sejam  $g \in \mathcal{C}^1$  e  $\phi_t : U \rightarrow U$  o fluxo da equação (3.8) definido para todo  $t \in \mathbb{R}$ . Então, o conjunto  $S \subset U$  é chamado invariante com respeito ao fluxo  $\phi_t$  se  $\phi_t(S) \subset S, \forall t \in \mathbb{R}$ . Além disso,  $S$  é chamado positivamente (ou negativamente) invariante com respeito ao fluxo  $\phi_t$  se  $\phi_t(S) \subset S, \forall t \leq 0$  (ou  $t \geq 0$ ).

**Exemplo 3.1.18.** Seja

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = g(y), \\ y(t_0) = y_0, \end{cases}$$

um problema de valor inicial tal que

$$g(y) = \begin{bmatrix} -y_1 \\ y_2 + y_1^2 \end{bmatrix} \text{ e } y_0 = \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \end{bmatrix}.$$

Mostraremos que o conjunto

$$S = \left\{ y \in \mathbb{R}^2 / y_2 = -\frac{y_1^2}{3} \right\}$$

é invariante com respeito ao fluxo  $\phi_t$  do problema.

**Solução:**

De fato, a solução desse problema de valor inicial é dada por

$$\phi(t, y_0) = \begin{bmatrix} c_1 e^{-t} \\ c_2 e^t + \frac{c_1^2}{3}(e^t - e^{-2t}) \end{bmatrix}.$$

Sendo  $\phi(t, y_0) = \phi_t(y_0)$  conseqüentemente, temos o fluxo do problema. Seja  $x \in S$ , então  $x_2 = -\frac{x_1^2}{3}$ . Aplicando o fluxo em  $x \in S$  temos

$$\phi_t(x) = \begin{bmatrix} x_1 e^{-t} \\ x_2 e^t + \frac{x_1^2}{3}(e^t - e^{-2t}) \end{bmatrix}.$$

Portanto,  $S$  é invariante pelo fluxo  $\phi_t$ .

**Definição 3.1.19.** *Sejam*

$$\frac{dy}{dt} = g(y) \tag{3.9}$$

e

$$\frac{dy}{dt} = f(y) \tag{3.10}$$

sistemas de equações. Os sistemas (3.9) e (3.10) são ditos conjugados, se existe uma bijeção  $h : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  chamada conjugação, tal que  $\forall t \in \mathbb{R}$  e  $y \in \mathbb{R}^n$  tem -se

$$h(\phi(t, y)) = \psi(t, h(y)), \tag{3.11}$$

em que  $\phi$  é o fluxo de (3.9) e  $\psi$  o fluxo de (3.10). Ainda, se

- $h$  é um isomorfismo linear, diz-se (3.9) e (3.10) são linearmente conjugados;
- $h$  é um difeomorfismo de classe  $C^r$ , diz-se (3.9) e (3.10) são  $C^r$ -diferenciavelmente conjugados;
- $h$  é um homeomorfismo, diz-se (3.9) e (3.10) são topologicamente conjugados.

O sistema linear associado é de grande importância e utilidade para classificar os sistemas não lineares, pois os dois sistemas apresentam soluções qualitativamente equivalentes em uma vizinhança do ponto de equilíbrio hiperbólico. Vemos isso no resultado abaixo, o qual sua demonstração consta em VIDARTE (2010).



**Teorema 3.1.20** (Teorema de Hartman-Grobmann). *Seja  $V \subset \mathbb{R}^n$  um aberto e  $Y : V \rightarrow \mathbb{R}^n$  um campo de classe  $\mathcal{C}^k$  ( $k \leq 1$ ) e  $y_0$  um ponto de equilíbrio hiperbólico de  $Y$ . Seja  $L$  a matriz Jacobiana de  $Y$  no ponto  $y_0$ . Então,  $Y$  é localmente conjugado (via um homeomorfismo  $h$ ) a  $L$ , em uma vizinhança de  $y_0$  e zero.*

**Exemplo 3.1.21.** *Considere o sistema*

$$\begin{cases} y_1' = 2y_1 - 3y_1y_2, \\ y_2' = 3y_2 - y_2y_1. \end{cases} \quad (3.12)$$

*Primeiro, devemos encontrar os pontos críticos, resolvendo*

$$\begin{cases} 2y_1 - 3y_1y_2 = 0, \\ 3y_2 - y_2y_1 = 0. \end{cases}$$

*Assim, encontramos  $p_1 = (0, 0)$  e  $p_2 = (6, \frac{2}{3})$ . Aplicando o ponto  $p_1$  na matriz jacobiana do sistema temos*

$$J(p_1) = \begin{bmatrix} 2 & 0 \\ 0 & 3 \end{bmatrix},$$

*logo o sistema linear associado ao sistema (3.12) é*

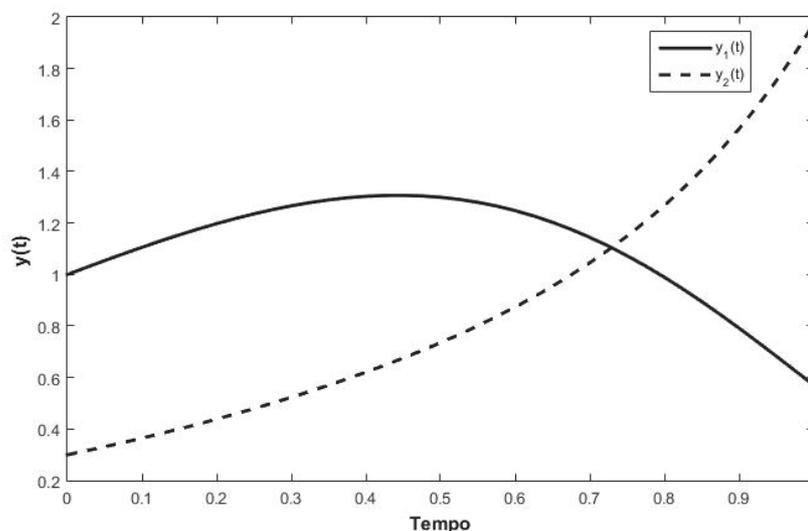
$$\begin{cases} y_1' = 2y_1, \\ y_2' = 3y_2, \end{cases} \quad (3.13)$$

*donde obtemos os autovalores  $\lambda_1 = -2$  e  $\lambda_2 = -3$ . Como  $\lambda_1$  e  $\lambda_2$  são números reais negativos, pelo Teorema (3.1.10) concluímos que  $p_1$  é um equilíbrio linearmente assintoticamente estável. De modo análogo, aplicando o ponto  $p_2$  na matriz jacobiana encontramos o seguinte sistema linear associado*

$$\begin{cases} y_1' = -3y_2, \\ y_2' = -y_1. \end{cases} \quad (3.14)$$

*Daí, seus autovalores são  $\lambda_1 = -\sqrt{3}$  e  $\lambda_2 = \sqrt{3}$ . Sendo  $\lambda_1$  um número real negativo e  $\lambda_2$  um real positivo, pelo Teorema (3.1.10) concluímos que o ponto  $p_2$  é um ponto sela.*

Figura 3.4 – Solução do exemplo (3.12) em relação ao tempo, com condições iniciais  $y_{10} = 1$  e  $y_{20} = 0,3$ .



Fonte: Elaborada pela autora em 2020.

Portanto, pelo Teorema de Hartman-Grobman temos que os equilíbrios  $p_1$  e  $p_2$  são respectivamente equilíbrio estável e ponto de sela do sistema (3.12).

## 3.2 TEORIA DE CONTROLE ÓTIMO

Para familiarizar-nos com os conceitos e terminologias básicas iniciaremos definindo de maneira a classe de problemas a qual queremos estudar. Um dos elementos básicos para o problema de controle ótimo é o sistema de controle, o qual para os resultados que serão apresentados a posteriori será descrito por um sistema de equações diferenciais ordinárias da forma:

$$\begin{cases} x'(t) = f(t, x(t), u(t)), \\ x(t_0) = x_0, \end{cases} \quad (3.15)$$

em que  $x \in \mathbb{R}^n$  é a variável de estado associada ao controle  $u \in U \subset \mathbb{R}^m$ , sendo  $U$  o conjunto dos controles admissíveis.

Outro elemento básico é o funcional custo (ou objetivo), denotado por  $\mathcal{J}$  e definido por:

$$\mathcal{J}(u) := \int_{t_0}^{t_f} \mathcal{L}(t, x(t), u(t)) dt, \quad (3.16)$$

sendo  $\mathcal{L}$  o custo da operação, também conhecido como lagrangeano do problema. Assim, devemos encontrar o controle  $u$  e o estado associado  $x$  que maximize (ou minimize) o funcional (3.16) sujeito à (3.15).

**Definição 3.2.1.** *Seja  $I \subseteq \mathbb{R}$  um intervalo (finito ou infinito). Dizemos que  $f : I \rightarrow \mathbb{R}$  é uma função contínua por partes se ela é contínua em cada  $t \in I$ , exceto em um número finito de pontos de  $I$ , e se  $f$  é igual ao seu limite a esquerda ou a direita, para cada  $t \in I$ .*

**Definição 3.2.2.** *Seja  $f : I \rightarrow \mathbb{R}$  uma função contínua em  $I$  e diferenciável exceto em um número finito de pontos de  $I$ . Se  $f'$  é contínua onde está definida, dizemos que  $f$  é diferenciável por partes.*

**Definição 3.2.3.** *Seja  $f : I \rightarrow \mathbb{R}$ . Dizemos que  $f$  é continuamente diferenciável se  $f'$  existe e é contínua em  $I$ .*

**Definição 3.2.4.** *Seja  $f : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ , se  $\forall 0 \leq \alpha \leq 1$  e para algum  $a \leq t_1, t_2 \leq b$  tem-se*

$$\alpha f(t_1) + (1 - \alpha)f(t_2) \leq f(\alpha t_1 + (1 - \alpha)t_2),$$

*então  $f$  é dita côncava. Se*

$$\alpha f(t_1) + (1 - \alpha)f(t_2) \geq f(\alpha t_1 + (1 - \alpha)t_2),$$

*então  $f$  é dita convexa.*

### 3.2.1 Condições Necessárias e Suficientes para Otimalidade

A principal técnica para encontrar soluções de um problema de controle ótimo é resolver um conjunto de condições necessárias, as quais o controle ótimo e seu respectivo estado ótimo devem satisfazer.

**Teorema 3.2.5.** *(Condição Necessária) Considere*

$$\mathcal{J}(u) = \int_{t_0}^{t_f} \mathcal{L}(t, x(t), u(t)) dt,$$

*sujeito à*

$$\begin{aligned} x'(t) &= f(t, x(t), u(t)), \\ x(t_0) &= x_0. \end{aligned}$$

*Suponha  $\mathcal{L}(t, x(t), u(t))$  e  $f(t, x(t), u(t))$  funções continuamente diferenciáveis e côncavas em  $x$  e  $u$ . Se existe o controle ótimo  $u^*$  (contínuo por partes) e seu correspondente estado ótimo  $x^*$ , então  $u^*$  e  $x^*$  satisfazem:*

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial u}(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t) \frac{\partial f}{\partial u}(t, x^*(t), u^*(t)) = 0, \quad (3.17)$$

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial x}(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t) \frac{\partial f}{\partial x}(t, x^*(t), u^*(t)) = -\lambda'(t), \quad (3.18)$$

$$\lambda(t_f) = 0. \quad (3.19)$$

Essas condições podem ser generalizadas a partir do hamiltoniano  $\mathcal{H}$ , definido por:

$$\mathcal{H}(t, x, u, \lambda) := \langle \lambda(t), f(t, x, u) \rangle + \mathcal{L}(t, x, u), \quad (3.20)$$

em que  $\lambda(t)$  é uma função diferenciável por partes conhecida por função adjunta. Então, temos as equações canônicas do hamiltoniano que são dadas por:

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \lambda} = x' \text{ (equação de estado),} \quad (3.21)$$

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x} = -\lambda \text{ ( equação adjunta),} \quad (3.22)$$

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = 0, \text{ em } u = u^* \text{ (condição de otimalidade).} \quad (3.23)$$

donde, podemos reescrever as condições de necessárias.

**Observação 3.2.6.** *Para distinguir se  $x^*$ ,  $u^*$  maximiza ou minimiza o problema, basta analisar a concavidade de  $\mathcal{H}$ , ou seja, se*

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

então  $x^*$ ,  $u^*$  maximiza o problema. Se

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

então  $x^*$ ,  $u^*$  minimiza o problema.

**Exemplo 3.2.7.** *Encontre o controle ótimo para o funcional*

$$\mathcal{J}(u) = \int_0^1 x(t) + u(t) dt, \quad (3.24)$$

sujeito à

$$\begin{aligned} x'(t) &= 1 - u(t)^2, \\ x(0) &= 1. \end{aligned} \quad (3.25)$$

Primeiramente devemos encontrar o hamiltoniano  $\mathcal{H}$  assim,

$$\mathcal{H}(t, x, u, \lambda) = \lambda(t)(1 - u(t)^2) + x(t) + u(t).$$

Das equações canônicas de  $\mathcal{H}$  temos,

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \lambda} = 1 - u(t)^2 = x'$$

e

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x} = 1 = -\lambda \Rightarrow \lambda' = -1.$$

Como  $\lambda(1) = 0$  encontramos  $\lambda(t) = 1 - t$ . Da condição de otimalidade de  $\mathcal{H}$  temos,

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = 1 - 2\lambda(t)u(t) = 0 \Rightarrow u(t) = \frac{1}{2\lambda(t)}.$$

Analisando a concavidade de  $\mathcal{H}$  com respeito ao controle  $u$  temos que  $u$  maximiza o problema, pois

$$\frac{\partial^2 \mathcal{H}}{\partial u^2} \Big|_{u=u^*} = -2\lambda(t) \leq 0,$$

uma vez que  $\lambda(t) \geq 0$ . Agora, calculemos o estado ótimo,

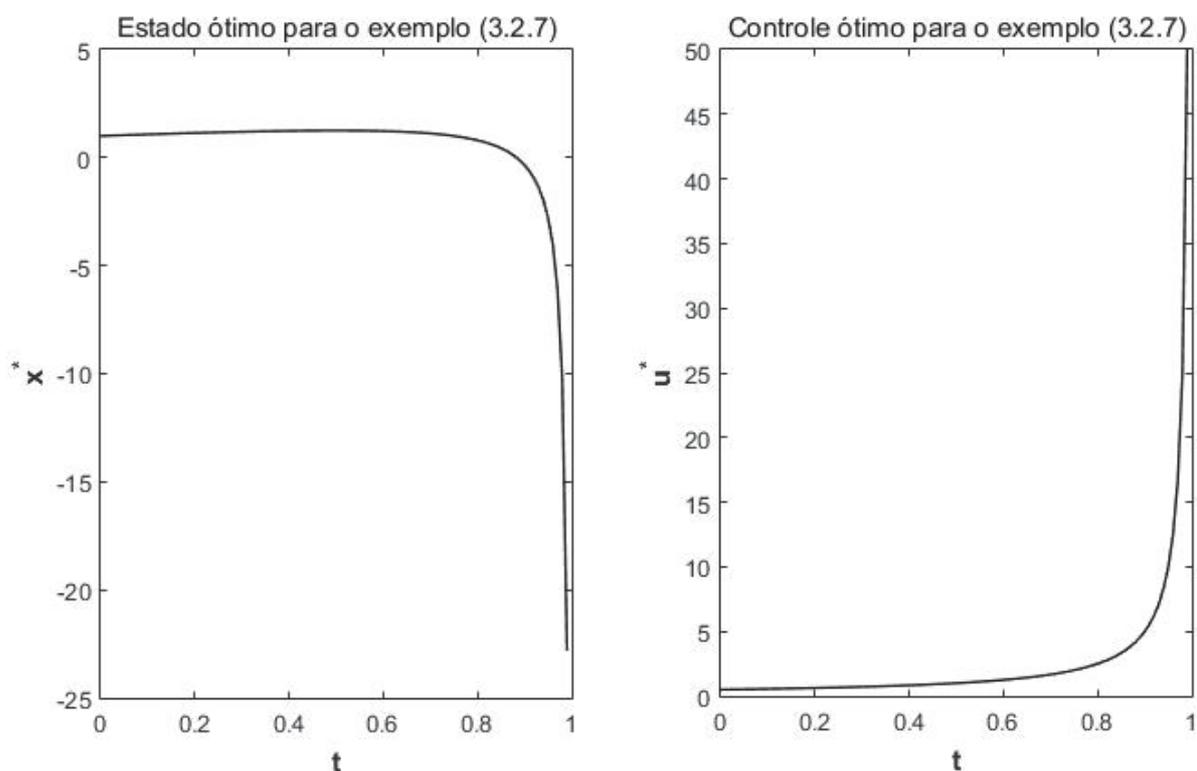
$$x'(t) = 1 - u(t)^2 = 1 - \left(\frac{1}{2\lambda(t)}\right)^2 \Rightarrow x'(t) = 1 - \left(\frac{1}{4(1-t)^2}\right).$$

Sendo  $x(0) = 1$ , o par de controle ótimo é dado por:

$$x^*(t) = t - \frac{1}{4(1-t)} + \frac{5}{4} \text{ e } u^*(t) = \frac{1}{2(1-t)}.$$

Na Figura 3.5 temos exibido o comportamento da solução do exemplo.

Figura 3.5 – Comportamento da solução ótima do exemplo (3.2.7). O primeiro gráfico representa o estado ótimo  $x^*$  e o segundo seu controle ótimo  $u^*$ .



Fonte: Elaborada pela autora em 2020.

Uma versão estendida das condições necessárias para a otimalidade é dada pelo *Princípio do Máximo de Pontryagin*. Na literatura existem diferentes versões para o

princípio, a versão aqui apresentada, é a empregada em nossos estudos e pode ser encontrada em LENHART e WORKMAN (2007).

**Teorema 3.2.8.** (*Princípio do Máximo de Pontryagin*) Se  $u^*(t)$  e  $x^*(t)$  são as soluções ótimas do problema (3.16)-(3.15) com  $\mathcal{L}(x, u)$  e  $f(x, u)$  continuamente diferenciáveis e côncavas em  $u$ , então existe a função adjunta  $\lambda(t)$  diferenciável por partes tal que

$$\mathcal{H}(x^*(t), u(t), \lambda(t)) \leq \mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), \lambda(t)),$$

para todo controle  $u$  em cada instante de tempo  $t$ , em que o hamiltoniano  $\mathcal{H}$  é

$$\mathcal{H}(x, u, \lambda) = \langle \lambda, f(x, u) \rangle + \mathcal{L}(x, u),$$

e

$$\lambda'(t) = -\frac{\partial \mathcal{H}(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))}{\partial x},$$

$$\lambda(t_f) = 0.$$

**Observação 3.2.9.** A demonstração e as outras versões desse teorema podem ser encontradas em PONTRYAGIN et al. (1986); LENHART e WORKMAN (2007) e LIBERZON (2011).

Este resultado nos garante que  $u^*$  e  $x^*$  se existem são as soluções que maximizam  $\mathcal{H}$  e conseqüentemente o funcional (3.16). No entanto, se estivermos trabalhando com um problema de minimização, as funções  $\mathcal{L}$  e  $f$  devem ser convexas em  $u$ . Além disso, se não é possível garantir a concavidade ou a convexidade das funções  $\mathcal{L}$  e  $f$ , podemos aplicar o Princípio do Máximo juntamente com a observação (3.2.6).

**Exemplo 3.2.10.** Considere o problema

$$\mathcal{J}(u) = \frac{1}{2} \int_0^1 3x(t)^2 + u(t)^2 dt, \quad (3.26)$$

sujeito à

$$x'(t) = x(t) + u(t), \quad (3.27)$$

$$x(0) = 1.$$

**Solução:** Devemos encontrar  $u^*$  e  $x^*$  tal que  $\mathcal{J}(u^*) = \min \mathcal{J}(u)$  usando o Princípio do Máximo de Pontryagin. Formando o hamiltoniano  $\mathcal{H}$ ,

$$\begin{aligned} \mathcal{H} &= \lambda(x + u) + \frac{1}{2}(3x^2 + u^2) \\ &= \frac{3}{2}x^2 + \frac{1}{2} + \lambda x + \lambda u. \end{aligned}$$

A partir da condição de otimalidade temos

$$\begin{aligned} 0 &= \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} \\ &= u + \lambda, \text{ em } u = u^* \\ u^* &= -\lambda. \end{aligned}$$

Sendo

$$\begin{aligned} \lambda' &= -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x} \\ &= -3x - \lambda, \text{ com } \lambda(1) = 0. \end{aligned}$$

Como  $u^*(t) = -\lambda(t)$  podemos substituí-lo em  $x'(t)$  e formar o sistema

$$\begin{bmatrix} x' \\ \lambda' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & -1 \\ -3 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ \lambda \end{bmatrix},$$

cuja solução é dada por

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

com  $c_1$  e  $c_2$  constantes arbitrárias. Como  $x(0) = 1$  e  $\lambda(1) = 0$ , obtemos a seguinte solução ótima para o problema.

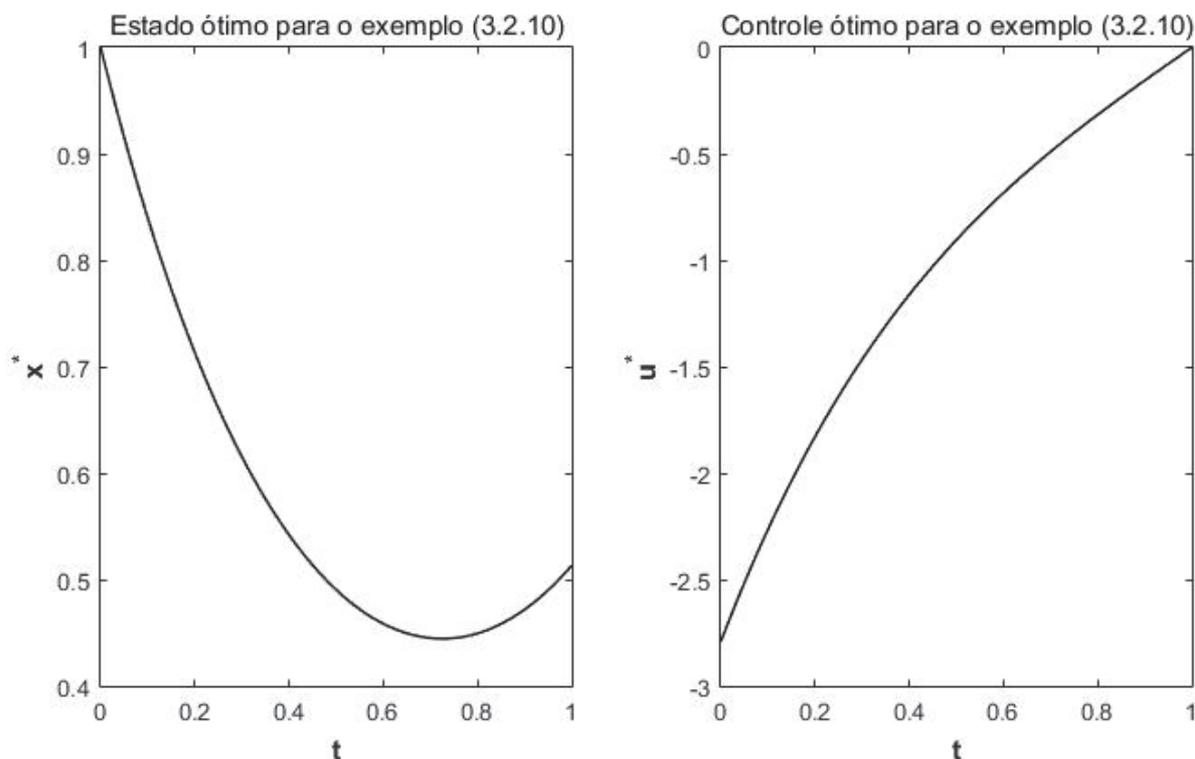
$$u^*(t) = \frac{3e^{-4}}{3e^{-4} + 1} e^{2t} - \frac{3}{3e^{-4} + 1} e^{-2t}$$

e

$$x^*(t) = \frac{3e^{-4}}{3e^{-4} + 1} e^{2t} + \frac{1}{3e^{-4} + 1} e^{-2t}.$$

Na Figura 3.6 temos exibido o comportamento da solução do exemplo.

Figura 3.6 – Comportamento da solução ótima do exemplo (3.2.10). O primeiro gráfico representa o estado ótimo  $x^*$  e o segundo seu controle ótimo  $u^*$ .



Fonte: Elaborada pela autora em 2020.

Agora, enunciaremos o teorema que fornece as condições suficientes para garantir a otimalidade do problema (3.16)-(3.15).

**Teorema 3.2.11.** *(Condição Suficiente) Considere*

$$\mathcal{J}(u) = \int_{t_0}^{t_f} \mathcal{L}(t, x(t), u(t)) dt,$$

sujeito à

$$x'(t) = f(t, x(t), u(t)),$$

$$x(t_0) = x_0.$$

Suponha  $\mathcal{L}(t, x(t), u(t))$  e  $f(t, x(t), u(t))$  funções continuamente diferenciáveis e côncavas em  $x$  e  $u$ . Suponha que  $u^*$  seja um controle, com o estado associado  $x^*$  e  $\lambda$  uma função diferenciável por partes, de modo que,  $u^*$ ,  $x^*$  e  $\lambda$  satisfazem em  $t_0 \leq t \leq t_f$ :



$$\mathcal{L}_u + \lambda f_u = 0, \quad (3.28)$$

$$\lambda' = -[\mathcal{L}_x + \lambda f_x], \quad (3.29)$$

$$\lambda(t_f) = 0 \quad (3.30)$$

$$\lambda(t) \geq 0. \quad (3.31)$$

Então, para todo controle  $u$  temos:

$$\mathcal{J}(u^*) \geq \mathcal{J}(u).$$

### 3.2.2 Condições de Estado no Tempo Final

No problema (3.16)-(3.15) temos a condição inicial fixa, no entanto podemos trabalhar em problemas em que o estado fixo é o final, ou até mesmo com os dois estados fixos, como os problemas abaixo:

$$\max \mathcal{J}(u) = \int_{t_0}^{t_f} \mathcal{L}(t, x(t), u(t)) dt, \quad (3.32)$$

sujeito à

$$x'(t) = f(t, x(t), u(t)), \quad (3.33)$$

$$x(t_0) \text{ livre,}$$

$$x(t_f) = x_f.$$

e

$$\max \mathcal{J}(u) = \int_{t_0}^{t_f} \mathcal{L}(t, x(t), u(t)) dt, \quad (3.34)$$

sujeito à

$$x'(t) = f(t, x(t), u(t)), \quad (3.35)$$

$$x(t_0) = x_0,$$

$$x(t_f) = x_f.$$

Para encontrar a solução de problemas na forma (3.34) – (3.35) devemos fazer algumas alterações nas condições necessárias, para isso, temos o seguinte teorema.

**Teorema 3.2.12.** *Se  $u^*$  e  $x^*$  são ótimos do problema (3.34) – (3.35) então, existe uma variável adjunta  $\lambda(t)$  diferenciável por partes e uma constante  $\lambda_0$  igual a 0 ou 1, tal que*

$$\mathcal{H}(t, x^*, u, \lambda) \leq \mathcal{H}(t, x^*, u^*, \lambda), \quad (3.36)$$

$\forall u \in U$ , em que o hamiltoniano  $\mathcal{H}$  é:

$$\mathcal{H} = \lambda_0 \mathcal{L}(t, x(t), u(t)) + \lambda(t) f(t, x(t), u(t)), \quad (3.37)$$

e

$$\lambda'(t) = -\frac{\partial \mathcal{H}(t, x^*, u^*)}{\partial x}. \quad (3.38)$$

**Exemplo 3.2.13.**

$$\min \mathcal{J}(u) = \int_0^1 u(t) dt,$$

sujeito à

$$x'(t) = u(t)^2,$$

$$x(0) = 0,$$

$$x(1) = 0.$$

**Solução:**

Como  $\lambda_0$  só pode assumir os valores 1 ou 0, primeiramente vamos supor  $\lambda_0 = 1$ .

Então,

$$\begin{aligned} \mathcal{H} &= u + u^2 \lambda, \\ \lambda' &= -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x} = 0, \\ \lambda &\equiv c, \end{aligned}$$

para alguma constante  $c$ . Da condição de otimalidade do hamiltoniano  $\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = 0$ , em  $u = u^*$  temos,

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} &= 1 + 2u\lambda, \\ u^*(t) &= \frac{-1}{2c}. \end{aligned}$$

Daí,

$$\begin{aligned} x' &= \frac{1}{4c^2}, \\ x(t) &= \frac{1}{4c^2}t. \end{aligned}$$

No entanto, essa solução não satisfaz a condição de fronteira  $x(1) = 0$ . Portanto,  $\lambda_0 = 0$ . Agora,

$$\begin{aligned} \mathcal{H} &= u^2 \lambda, \\ \lambda' &= -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x} = 0, \\ \lambda &\equiv c, \end{aligned}$$

para alguma constante  $c$ . Note que  $c \neq 0$ , pois se  $c = 0$  a igualdade  $0 = 1 + 2u^*c$  da condição de otimalidade não seria satisfeita. Assim,

$$0 = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = 2u^*c,$$

resultando em

$$u^*(t) \equiv 0.$$

**Observação 3.2.14.** *Em problemas oriundos de aplicações, funcionais objetivos como o acima não são escolhidos. Dessa forma, apresentaremos o problema abaixo, tomando  $\lambda_0 = 1$ , assemelhando o teorema (3.2.12) às condições necessárias de otimalidade, diferindo-o apenas nas condições de fronteira.*

**Exemplo 3.2.15.**

$$\min \mathcal{J}(u) = \int_0^4 u(t)^2 + x(t) dt,$$

sujeito à

$$x'(t) = u(t),$$

$$x(0) = 0,$$

$$x(4) = 1.$$

**Solução:** Formando o hamiltoniano do problema temos,

$$\mathcal{H} = u^2 + x + \lambda u,$$

$$\lambda'(t) = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x} = -1,$$

$$\lambda(t) = k - t,$$

$\forall k$  constante. Da condição de otimalidade,

$$0 = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = 2u + \lambda,$$

$$u^* = -\frac{\lambda}{2},$$

$$u^* = \frac{t - k}{2}.$$

Então,

$$x' = \frac{t - k}{2},$$

$$x^* = \frac{t^2}{3} - \frac{kt}{2} + c, \text{ para alguma constante } c.$$

Usando as condições de fronteira obtemos,

$$x(0) = 0 \Rightarrow c = 0,$$

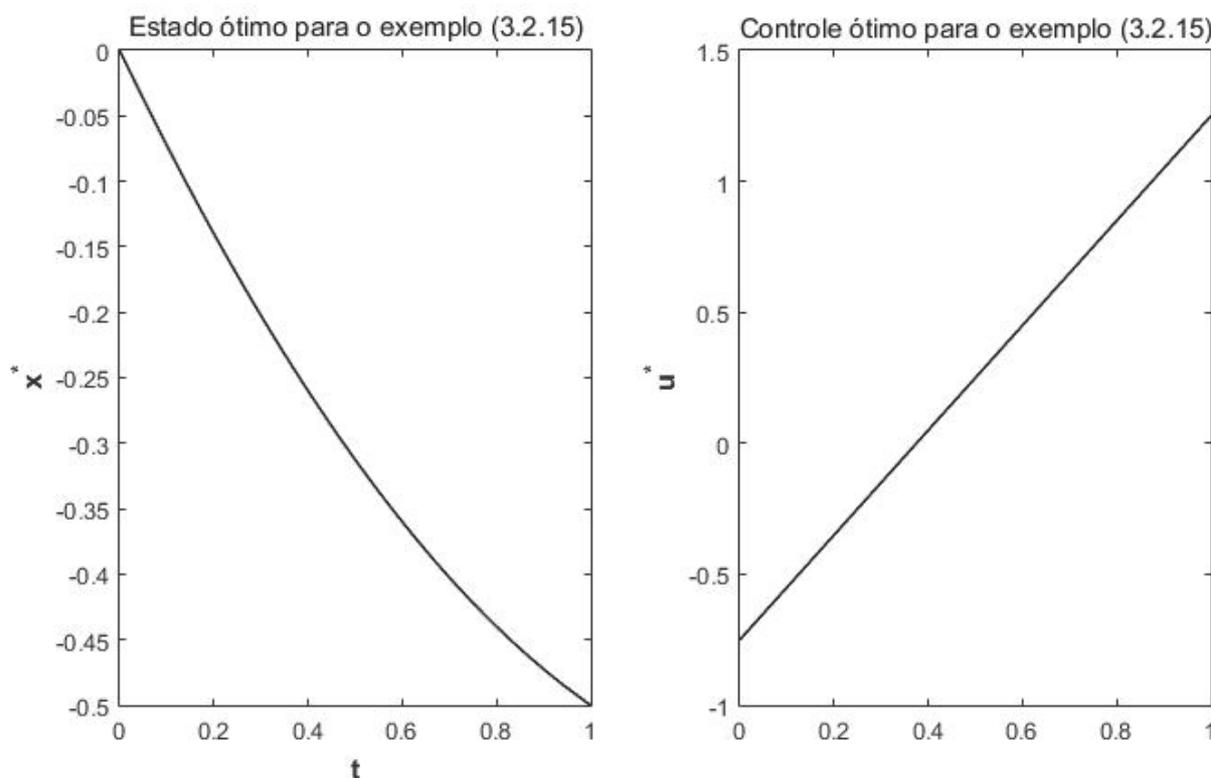
$$x(4) = 1 \Rightarrow k = \frac{3}{2}.$$

Logo,

$$u^*(t) = \frac{2t - 3}{4} \text{ e } x^*(t) = \frac{t^2 - 3t}{4}.$$

Na Figura 3.7 temos exibido o comportamento da solução do exemplo.

Figura 3.7 – Comportamento da solução ótima do exemplo (3.2.15). O primeiro gráfico representa o estado ótimo  $x^*$  e o segundo seu controle ótimo  $u^*$ .



Fonte: Elaborada pela autora em 2020.

Podemos ainda trabalhar com problemas em que o funcional objetivo depende da condição final ou inicial, como exibido a seguir. Seja

$$\max \mathcal{J}(u) = \int_{t_0}^{t_f} \mathcal{L}(t, x(t), u(t)) dt + \phi(x(t_f)), \quad (3.39)$$

sujeito à

$$\begin{aligned} x'(t) &= f(t, x(t), u(t)), \\ x(t_0) &\text{ livre,} \\ x(t_f) &= x_f, \end{aligned} \quad (3.40)$$

que pode ser resolvido de forma similar ao problema anterior. Escolhendo as funções adjuntas de maneira apropriada podemos mostrar que as condições necessárias de otimalidade são as mesmas, mas alterando a condição de transversalidade, ou seja,

$$\lambda(t_0) = \phi(x(t_0)). \quad (3.41)$$

A seguir, vamos exemplificar alguns problemas com controle limitado e com várias variáveis, tanto de controle, como de estado.

**Exemplo 3.2.16.** (Controle Limitado) Maximize o funcional

$$\mathcal{J}(u) = \int_0^2 2x(t) - 3x(t) - u(t)^2 dt, \quad (3.42)$$

sujeito à

$$\begin{aligned} x'(t) &= x(t) + u(t), \\ x(0) &= 5, \\ 0 &\leq u(t) \leq 2. \end{aligned} \quad (3.43)$$

**Solução:** O hamiltoniano do problema é dado por

$$\mathcal{H} = 2x - 3u - u^2 + x\lambda + u\lambda.$$

A função adjunta é dada por

$$\begin{aligned} \lambda'(t) &= -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x} = -2 - \lambda \\ \lambda(t) &= -2 + c_1 e^{-t}, \end{aligned}$$

sendo  $\lambda(2) = 0$ , temos  $c_1 = 2e^2$ , e então

$$\lambda(t) = 2e^{2-t} - 2.$$

Agora, devemos encontrar  $u^*$ , para isso consideraremos o sinal de  $\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u}$ . Observe que

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = -3 - 2u + \lambda,$$

e, das limitações do controle  $u$  temos que

$$\begin{aligned} 0 > \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} &\Rightarrow u(t) = 0 \Rightarrow 0 > -3 + \lambda = -3 + 2(e^{2-t} - 1) \Rightarrow t > 2 - \ln\left(\frac{5}{2}\right), \\ 0 < \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} &\Rightarrow u(t) = 2 \Rightarrow 0 < -7 + \lambda = -7 + 2(e^{2-t} - 1) \Rightarrow t < 2 - \ln\left(\frac{9}{2}\right), \\ 0 = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} &\Rightarrow u(t) = \frac{1}{2}(\lambda - 3) \Rightarrow 0 \leq \frac{1}{2}(\lambda - 3) \leq 2 \Rightarrow 2 - \ln\left(\frac{9}{2}\right) \leq t \leq 2 - \ln\left(\frac{5}{2}\right). \end{aligned}$$

Logo, o controle ótimo é:

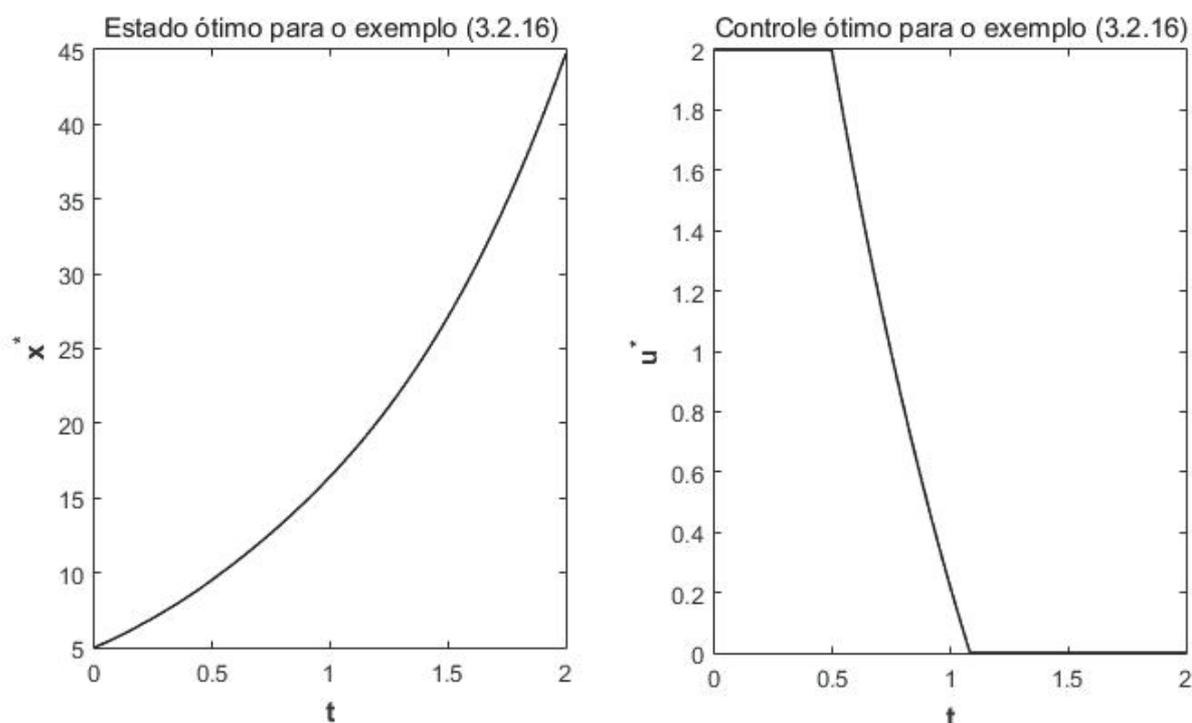
$$u^*(t) = \begin{cases} 2 & \text{se } 0 \leq t \leq 2 - \ln\left(\frac{9}{2}\right), \\ e^{2-t} - \frac{5}{2} & \text{se } 2 - \ln\left(\frac{9}{2}\right) \leq t \leq 2 - \ln\left(\frac{5}{2}\right), \\ 0 & \text{se } 2 - \ln\left(\frac{5}{2}\right) \leq t \leq 2. \end{cases}$$

Conseqüentemente, encontramos o estado ótimo substituindo os valores de  $u^*$  na equação diferencial de  $x$  e usando a condição inicial  $x(0) = 5$ . Portanto,

$$x^*(t) = \begin{cases} 7e^t - 2 & \text{se } 0 \leq t \leq 2 - \ln\left(\frac{9}{2}\right), \\ \left(7 - \frac{81}{8}e^{-2}\right)e^t - \frac{1}{2}e^{2-t} + \frac{5}{2} & \text{se } 2 - \ln\left(\frac{9}{2}\right) \leq t \leq 2 - \ln\left(\frac{5}{2}\right), \\ 7e^t(1 - e^{-2}) & \text{se } 2 - \ln\left(\frac{5}{2}\right) \leq t \leq 2. \end{cases}$$

Na Figura 3.8 temos exibido o comportamento da solução do exemplo

Figura 3.8 – Comportamento da solução ótima do exemplo (3.2.16). O primeiro gráfico representa o estado ótimo  $x^*$  e o segundo seu controle ótimo limitado  $u^*$ .



Fonte: Elaborada pela autora em 2020.

**Exemplo 3.2.17.** (*Várias Variáveis de Estado*) Encontre  $u^*$  e  $x^* \in \mathbb{R}^2$  que minimizam o funcional

$$\mathcal{J}(u) = \int_0^1 x_2(t) + u(t)^2 dt, \quad (3.44)$$

sujeito à

$$x_1'(t) = x_2(t), \quad (3.45)$$

$$x_2'(t) = u(t),$$

$$x_1(0) = 0,$$

$$x_1(1) = 1,$$

$$x_2(0) = 0.$$

**Solução:** Observe que  $x \in \mathbb{R}^2$ , então a função adjunta  $\lambda$  também deve pertencer a  $\mathbb{R}^2$ , assim

$$\begin{aligned}\mathcal{H} &= \mathcal{L} + \langle (\lambda_1, \lambda_2), (x'_1, x'_2) \rangle \\ &= x_2 + u^2 + \lambda_1 x_2 + \lambda_2 u.\end{aligned}$$

Sendo

$$\begin{aligned}\lambda'_1(t) &= -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x_1} = 0, \\ \lambda'_2(t) &= -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x_2} = \lambda_1 - 1\end{aligned}$$

e a condição de transversalidade  $\lambda_2(1) = 0$ , temos as equações adjuntas

$$\begin{aligned}\lambda_1(t) &\equiv k, \forall k \text{ constante} \\ \lambda_2(t) &= -(k+1)(t-1).\end{aligned}$$

Da condição de otimalidade,

$$\begin{aligned}0 &= \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = 2u + \lambda_2, \\ u^* &= -\frac{\lambda_2}{2} = \frac{k+1}{2}(t-1).\end{aligned}$$

Agora, encontraremos as equações de estado ótimo

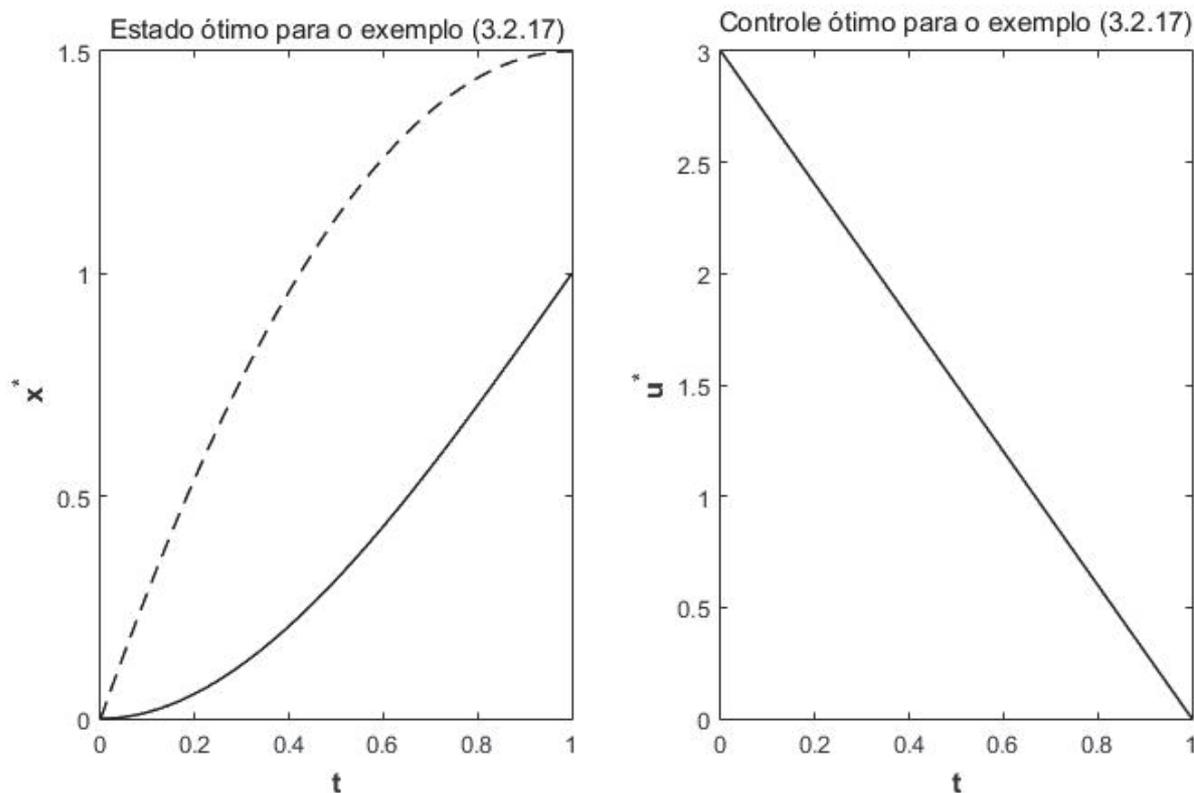
$$\begin{aligned}x'_2 &= u \Rightarrow x_2(t) = \frac{k+1}{2} \left( \frac{t^2}{2} - t \right) \text{ com } x_2(0) = 0, \\ x'_1 &= x_2 \Rightarrow x_1(t) = \frac{k+1}{2} \left( \frac{t^3}{6} - \frac{t^2}{2} \right) \text{ com } x_1(0) = 0.\end{aligned}$$

Como  $x_1(1) = 1$ , então  $k = -7$ . Portanto, a solução ótima que minimiza o problema é

$$u^*(t) = 3 - 3t, \quad x_1^*(t) = \frac{3}{2}t^2 - \frac{1}{2}t^3, \quad x_2^*(t) = 3t - \frac{3}{2}t^2.$$

Na Figura 3.9 temos exibido o comportamento da solução do exemplo

Figura 3.9 – Comportamento da solução ótima do exemplo (3.2.17). O primeiro gráfico mostra o estado ótimo em que  $x_1^*$  e  $x_2^*$  são representados respectivamente pelas linhas contínua e tracejada, já o segundo gráfico trás o controle ótimo  $u^*$ .



Fonte: Elaborada pela autora em 2020.

**Exemplo 3.2.18.** (*Várias Variáveis de Controle*)

*Maximize o funcional*

$$\mathcal{J}(u) = \int_0^1 x(t) - \frac{1}{8}u_1(t)^2 - \frac{1}{2}u_2(t)^2 dt, \quad (3.46)$$

*sujeito à*

$$\begin{aligned} x'(t) &= u_1(t) + u_2(t), \\ x(0) &= 0, \\ 1 &\leq u_1(t) \leq 2. \end{aligned} \quad (3.47)$$

**Solução:** *O hamiltoniano é dado por*

$$\mathcal{H} = x - \frac{1}{8}u_1^2 - \frac{1}{2}u_2^2 + \lambda u_1 + \lambda u_2.$$

*A equação adjunta é dada por*

$$\lambda'(t) = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x} = -1,$$



e a partir da condição de transversalidade  $\lambda(1) = 0$  temos  $\lambda(t) = 1 - t$ . Observe que o primeiro controle  $u_1^*$  é limitado, desse modo devemos encontrá-lo como no exemplo (3.2.16). Como

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u_1} = \lambda - \frac{u_1}{4}$$

das suas limitações temos que,

$$\begin{aligned} 0 > \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u_1} &\Rightarrow u_1(t) = 1 \Rightarrow 0 > 1 - t < \frac{1}{4} \Rightarrow t > \frac{3}{4}, \\ 0 < \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u_1} &\Rightarrow u_1(t) = 2 \Rightarrow 1 - t > \frac{1}{2} \Rightarrow t < \frac{1}{2}, \\ 0 = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u_1} &\Rightarrow u_1^*(t) = 4\lambda \Rightarrow 1 \leq 4 - 4t \leq 2 \Rightarrow \frac{1}{2} \leq t \leq \frac{3}{4}. \end{aligned}$$

Como  $u_2$  não é limitado temos,

$$0 = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u_2} = -u_2 + \lambda,$$

resultando

$$u_2^*(t) = \lambda = 1 - t.$$

Logo, os controles ótimos do problema são:

$$u_1^*(t) = \begin{cases} 2, & \text{se } 0 \leq t \leq \frac{1}{2}, \\ 4 - 4t, & \text{se } \frac{1}{2} \leq t \leq \frac{3}{4}, \\ 1, & \text{se } \frac{3}{4} \leq t \leq 1, \end{cases}$$

e

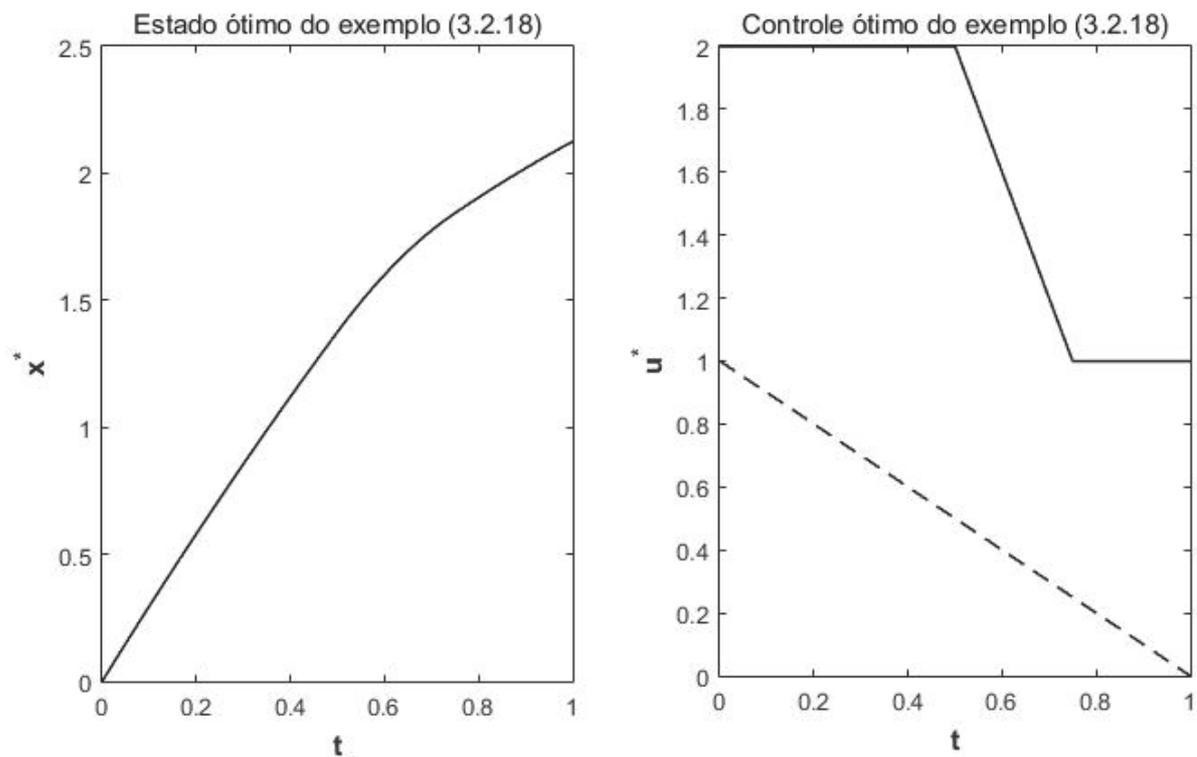
$$u_2^*(t) = 1 - t.$$

Substituindo os controles ótimos na equação de estado, encontramos o estado ótimo

$$x^*(t) = \begin{cases} 3t - \frac{1}{2}t^2, & \text{se } 0 \leq t \leq \frac{1}{2}, \\ 5t - \frac{5}{2}t^2 - \frac{1}{2}, & \text{se } \frac{1}{2} \leq t \leq \frac{3}{4}, \\ 2t - \frac{1}{2}t^2 + \frac{5}{8}, & \text{se } \frac{3}{4} \leq t \leq 1. \end{cases}$$

Na Figura 3.10 temos exibido o comportamento da solução do exemplo

Figura 3.10 – Comportamento da solução ótima do exemplo (3.2.18). O primeiro gráfico representa o estado ótimo  $x^*$  e o segundo seu controle ótimo, onde  $u_1^*$  é a linha contínua e  $u_2^*$  a linha tracejada.



Fonte: Elaborada pela autora em 2020.



## 4 MODELO MATEMÁTICO DE CRESCIMENTO TUMORAL

Neste capítulo expomos o nosso modelo matemático para o crescimento tumoral. Baseado no trabalho de DE PILLIS e RADUNSKAYA (2001), o modelo proposto é formado por células tumorais, imunológicas e normais e com o tratamento quimioterápico, e como proposto por OKE, MATADI e XULU (2018) há também a dieta cetogênica como um tratamento adjuvante. Como foi mencionado no capítulo 2, as células tumorais são altamente dependentes do consumo de glicose para sobreviver e a dieta cetogênica é uma dieta de baixo consumo de carboidrato.

Iniciamos analisando a existência e estabilidade nos pontos de equilíbrio do modelo. Dando prosseguimento ao estudo do modelo, montamos um problema de controle ótimo, com o objetivo de minimizar a quantidade de células tumorais, para isso consideramos os tratamentos aqui propostos como ações de controle para atingir o objetivo.

### 4.1 MODELO

Representando as populações de células tumorais, imunes e normais por  $T(t)$ ,  $I(t)$  e  $N(t)$  respectivamente, analisaremos o comportamento dinâmico dessas populações, juntamente com a administração do agente quimioterápico  $D(t)$ , na presença da dieta cetogênica. O modelo é descrito por um sistema de equações diferenciais ordinárias. A equação que descreve a dinâmica do quimioterápico é dada por

$$\frac{dD}{dt} = u(t) - \gamma D. \quad (4.1)$$

O termo  $u(t)$  representa a dose do quimioterápico e  $\gamma$  o decaimento da droga na corrente sanguínea ao longo do tempo. Assumimos que o medicamento atua nos três tipos de células que estamos trabalhando, sendo representada nos três casos pela função

$$f(D) = q_i(1 - e^{-D}),$$

que indica a fração celular morta para a quantidade de medicamento  $D$  na região tumoral. O que difere a função  $f(D)$  entre as populações celulares são os coeficientes de resposta a droga quimioterápica  $q_i$ ,  $i = 1, 2, 3$ . O comportamento das células tumorais é descrito por

$$\frac{dT}{dt} = r_1 T (d_1 - p_1 T) - \alpha_1 T I - \alpha_2 T N - d_2 T - q_1(1 - e^{-D})T. \quad (4.2)$$

O primeiro termo é o crescimento logístico, que depende da constante  $d_1$  relacionada a dieta cetogênica, com  $r_1$  como taxa de crescimento intrínseco e  $\frac{d_1}{p_1}$  a capacidade de suporte. A interação entre as populações celulares é representada pelos termos  $-\alpha_1 T I$  e  $-\alpha_2 T N$  que podem resultar na inativação das células imunes e, na morte de células tumorais e normais, respectivamente. O parâmetro  $d_2$  é a taxa de mortalidade das células tumorais

devido a dieta, já o termo  $-q_1(1 - e^{-D})T$  como mencionado anteriormente é a ação do quimioterápico nesse caso, nas células tumorais.

Nem todo tumor é detectável pelo sistema imune, no entanto não podemos assumir que o tumor escape completamente sem danos causados pela presença imune, ou seja, quando é detectado, muitas vezes o sistema imunológico sozinho não consegue combatê-lo. A equação a seguir descreve o seu comportamento.

$$\frac{dI}{dt} = s + \frac{\rho T^2 I}{h + T^2} - \alpha_3 T I - \mu I - q_2(1 - e^{-D})I. \quad (4.3)$$

Para as células imunes, consideramos a presença de uma quantidade constante no sistema, representada pela taxa de influxo  $s$ . Assumimos que a presença das células tumorais estimulam a resposta imune, retratado pelo termo de crescimento positivo e não-linear para as células imunes

$$\frac{\rho T^2 I}{h + T^2},$$

em que  $\rho$  é a taxa máxima de recrutamento de células imunes por células tumorais e  $h$  é o limiar de células imunes. Temos ainda a interação entre as células imunes e tumorais com uma taxa  $\alpha_3$ , a mortalidade natural das células imunes representada pelo termo  $-\mu I$  e a morte relacionada ao quimioterápico  $-q_2(1 - e^{-D})I$ .

Finalmente, consideramos o comportamento das células normais caracterizado por

$$\frac{dN}{dt} = r_2 N (1 - p_2 N) - \alpha_4 T N - q_3(1 - e^{-D})N. \quad (4.4)$$

Semelhante as células tumorais, o crescimento das células normais é logístico, sendo  $r_2$  sua taxa de crescimento intrínseca e  $\frac{1}{p_2}$  sua capacidade de suporte. A competição com as células cancerosas se dá uma taxa  $\alpha_4$  e a morte pela ação do medicamento a uma taxa  $q_3$ . Portanto, nosso modelo matemático é dado por

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= r_1 T (d_1 - p_1 T) - \alpha_1 T I - \alpha_2 T N - d_2 T - q_1(1 - e^{-D})T, \\ \frac{dI}{dt} &= s + \frac{\rho T^2 I}{h + T^2} - \alpha_3 T I - \mu I - q_2(1 - e^{-D})I, \\ \frac{dN}{dt} &= r_2 N (1 - p_2 N) - \alpha_4 T N - q_3(1 - e^{-D})N, \\ \frac{dD}{dt} &= u(t) - \gamma D, \end{aligned} \quad (4.5)$$

com condições iniciais,

$$T(0) \geq 0, N(0) > 0, I(0) > 0, D(0) = 0, \quad (4.6)$$

e parâmetros todos não-negativos.

As células cancerosas adiam a morte celular programada, então o tumor cresce mais rápido que os tecidos normais, por isso, consideramos no modelo  $r_1 > r_2$ . Além disso, consideramos a taxa de mortalidade das células tumorais relacionada a quimioterapia  $q_1$  maior que as taxas  $q_2$  e  $q_3$  das células imunes e normais, respectivamente. Vale ressaltar que os agentes quimioterápicos são criados com esse objetivo.

#### 4.1.1 Comportamento das Soluções do Sistema

Agora, mostraremos a existência e unicidade das soluções do modelo (4.5)-(4.6) e por se tratar de populações de células verificaremos que as soluções são não-negativas. Além disso, pelo contexto biológico estudaremos o sistema na região

$$\Omega = \{(T, I, N, D) \in \mathbb{R}_+^4\}.$$

Consideraremos a dose do quimioterápico constante, ou seja,  $u(t) = u = \text{constante}$ .

**Teorema 4.1.1.** *Para cada condição inicial (4.6) existe única solução do sistema (4.5) definida no intervalo  $[0, \infty)$ .*

*Demonstração.* Devemos mostrar que o lado direito do sistema (4.5) é de classe  $\mathcal{C}^1$ . De fato, sejam  $Y = (T, I, N, D)$  e  $G(Y) = (g_1(Y), \dots, g_4(Y))$ , sendo

$$\begin{aligned} g_1(Y) &= r_1 T (d_1 - p_1 T) - \alpha_1 T I - \alpha_2 T N - d_2 T - q_1 (1 - e^{-D}) T, \\ g_2(Y) &= s + \frac{\rho T^2 I}{h + T^2} - \alpha_3 T I - \mu I - q_2 (1 - e^{-D}) I, \\ g_3(Y) &= r_2 N (1 - p_2 N) - \alpha_4 T N - q_3 (1 - e^{-D}) N, \\ g_4(Y) &= u - \gamma D. \end{aligned}$$

$G$  é contínua e diferenciável, pois sua matriz Jacobiana existe e é dada por:

$$J(p) = \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial T} & \frac{\partial g_1}{\partial I} & \frac{\partial g_1}{\partial N} & \frac{\partial g_1}{\partial D} \\ \frac{\partial g_2}{\partial T} & \frac{\partial g_2}{\partial I} & \frac{\partial g_2}{\partial N} & \frac{\partial g_2}{\partial D} \\ \frac{\partial g_3}{\partial T} & \frac{\partial g_3}{\partial I} & \frac{\partial g_3}{\partial N} & \frac{\partial g_3}{\partial D} \\ \frac{\partial g_4}{\partial T} & \frac{\partial g_4}{\partial I} & \frac{\partial g_4}{\partial N} & \frac{\partial g_4}{\partial D} \end{pmatrix}, \quad (4.7)$$

em que

$$\begin{aligned}
\frac{\partial g_1}{\partial T} &= r_1 (d_1 - 2p_1 T) - \alpha_1 I - \alpha_2 N - d_2 - q_1(1 - e^{-D}), \\
\frac{\partial g_1}{\partial I} &= -\alpha_1 T, \\
\frac{\partial g_1}{\partial N} &= -\alpha_2 N, \\
\frac{\partial g_1}{\partial D} &= -q_1 e^{-D} T, \\
\frac{\partial g_2}{\partial T} &= \frac{2\rho T I h}{(h + T^2)^2} - \alpha_3 I, \\
\frac{\partial g_2}{\partial I} &= \frac{\rho T^2}{h + T^2} - \alpha_3 T - \mu - q_2(1 - e^{-D}), \\
\frac{\partial g_2}{\partial N} &= 0, \\
\frac{\partial g_2}{\partial D} &= -q_2 e^{-D} I, \\
\frac{\partial g_3}{\partial T} &= -\alpha_4 N, \\
\frac{\partial g_3}{\partial I} &= 0, \\
\frac{\partial g_3}{\partial N} &= r_2 (1 - 2p_2 N) - \alpha_4 T - q_3(1 - e^{-D}), \\
\frac{\partial g_3}{\partial D} &= -q_3 e^{-D} N, \\
\frac{\partial g_4}{\partial T} &= 0, \\
\frac{\partial g_4}{\partial I} &= 0, \\
\frac{\partial g_4}{\partial N} &= 0, \\
\frac{\partial g_4}{\partial D} &= -\gamma,
\end{aligned}$$

sendo cada elemento da matriz jacobiana contínuo. Logo,  $G \in \mathcal{C}^1$ . Pelo teorema (3.1.5), para cada condição inicial (4.6) existe única solução do modelo (4.5) definida no intervalo  $[0, \infty)$ .

□

**Teorema 4.1.2.** *A região  $\Omega \subset \mathbb{R}_+^4$  é positivamente invariante com respeito ao sistema (4.5) e existe uma solução não-negativa para todo  $t \in (0, \infty)$ .*

*Demonstração.* Seja  $\Omega_c \subset \Omega$ , tal que  $\Omega_c = \left\{ (T, I, N, D) \in \mathbb{R}_+^4; T \leq \frac{d_1}{p_1}, I \leq \frac{s}{A}, N \leq \frac{1}{p_2} \text{ e } D \leq \frac{u}{\gamma} \right\}$ , com  $A$  a ser determinado. Devemos mostrar que as soluções pertencem a  $\Omega_c$ . Com efeito, da primeira equação de (4.5) temos,

$$\frac{dT}{dt} = r_1 T (d_1 - p_1 T) - \alpha_1 T I - \alpha_2 T N - d_2 T - q_1(1 - e^{-D})T.$$

Assim,

$$\int_0^T \frac{dT}{T} dt = \int_0^t r_1(d_1 - p_1T) - \alpha_1I - \alpha_2N - d_2 - q_1(1 - e^{-D}) dt,$$

e, consequentemente,

$$T(t) = T(0) \left[ \exp \left( \int_0^t (r_1(d_1 - p_1T(w))) - \alpha_1I(w) - \alpha_2N(w) - d_2 - q_1(1 - e^{-D(w)}) dw \right) \right].$$

Logo,  $T(t) \geq 0, \forall t \geq 0$ . Podemos ainda observar que

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= r_1T(d_1 - p_1T) - \alpha_1TI - \alpha_2TN - d_2T - q_1(1 - e^{-D})T \\ &\leq r_1T(d_1 - p_1T). \end{aligned}$$

Assim, prosseguindo de forma similar a anterior, temos

$$\begin{aligned} T(t) &\leq \frac{T(0)e^{d_1r_1t}d_1}{1 + T(0)p_1e^{d_1r_1t}} \\ &\leq \frac{d_1}{\frac{1}{T(0)}e^{-d_1r_1t} + p_1}. \end{aligned}$$

Logo,

$$T(t) \leq \frac{d_1}{p_1}, \text{ para } t \rightarrow \infty.$$

De modo análogo, mostramos que  $0 < N(t) \leq \frac{1}{p_2}, \forall t \geq 0$ .

A quarta equação de (4.5),

$$\frac{dD}{dt} + \gamma D = u, \tag{4.8}$$

é uma equação diferencial ordinária de primeira ordem com fator integrante  $e^{\gamma t}$ , de modo que multiplicando a equação por este e integrando, obtemos

$$D(t)e^{\gamma t} - D(0) = u \int_0^t e^{\gamma w} dw,$$

donde

$$\begin{aligned} D(t) &= \frac{u}{\gamma} + \left[ D(0) - \frac{u}{\gamma} \right] e^{-\gamma t} \\ &= \frac{u}{\gamma} (1 - e^{-\gamma t}) + D(0)e^{-\gamma t} \geq 0. \end{aligned} \tag{4.9}$$

Note que,

$$\begin{aligned} D(t) &= \frac{u}{\gamma} (1 - e^{-\gamma t}) + D(0)e^{-\gamma t} \\ &\leq \frac{u}{\gamma}, \text{ para } t \rightarrow \infty. \end{aligned}$$



Agora, para a equação das células imunes vemos que,

$$\frac{dI}{dt} = s + I \left( \frac{\rho T^2}{h + T^2} - \alpha_3 T - \mu - q_2(1 - e^{-D}) \right). \quad (4.10)$$

Multiplicando o fator integrante

$$F(t) = \exp \left[ \int_0^t \left( \frac{\rho T^2(w)}{h + T^2(w)} - \alpha_3 T(w) - \mu - q_2(1 - e^{-D(w)}) \right) dw \right]$$

pela expressão (4.10) concluimos que

$$sF(t) = F(t) \frac{dI}{dt} - F(t) \left( \frac{\rho T^2}{h + T^2} - \alpha_3 T - \mu - q_2(1 - e^{-D}) \right) I.$$

Portanto,

$$\begin{aligned} I(t) = I(0) & \left[ \exp \int_0^t \left( \frac{\rho T^2(w)}{h + T^2(w)} - \alpha_3 T(w) - \mu - q_2(1 - e^{-D(w)}) \right) dw \right] \\ & + \left[ s \int_0^t \exp \int_\theta^t \left( \frac{\rho T^2(w)}{h + T^2(w)} - \alpha_3 T(w) - \mu - q_2(1 - e^{-D(w)}) \right) dw d\theta \right], \end{aligned} \quad (4.11)$$

e então,  $I(t) > 0, \forall t \geq 0$ .

Sob algumas condições entre os parâmetros e os limites de  $T(t)$ ,  $N(t)$  e  $D(t)$ ,  $\forall t \geq 0$ , podemos mostrar que  $I(t)$  é limitada. De fato, considerando  $\sup T(t) = T_s$ ,  $\sup N(t) = N_s$ ,  $\sup D(t) = D_s$ ,  $\inf T(t) = T_i$ ,  $\inf N(t) = N_i$  e  $\inf D(t) = D_i$ , temos que

$$\begin{aligned} \frac{\rho T^2(w)}{h + T^2(w)} - \alpha_3 T(w) - \mu - q_2 D(w) & \leq \frac{\rho T_s^2}{h + T_i^2} - \alpha_3 T_i - \mu - q_2(1 - e^{-D_i}) \\ & \leq -A, \end{aligned}$$

aqui assumimos  $A$  uma constante positiva. Assim,

$$\begin{aligned} I(t) & = I(0) \left[ \exp \int_0^t (-A) dw \right] + \left[ s \int_0^t \left[ \int_\theta^t \exp(-A) dw \right] d\theta \right] \\ & = I(0)e^{-At} + s \int_0^t e^{-A(t-\theta)} d\theta \\ & = I(0)e^{-At} + se^{-At} \left[ \frac{e^{A\theta}}{A} \right]_0^t \\ & = I(0)e^{-At} + \frac{s}{A} (1 - e^{-At}). \end{aligned}$$

Portanto,

$$I(t) \leq \frac{s}{A}$$

para todo  $t \geq 0$ . □

### 4.1.2 Equilíbrio e Estabilidade

Agora, estudaremos a estabilidade do sistema (4.5) em seus pontos de equilíbrio. Com esse propósito precisaremos impor condições sob os parâmetros do modelo. Para analisar a estabilidade, usaremos o Teorema de Hartman-Grobmann, o qual estabelece que um sistema dinâmico não-linear é localmente (topologicamente) conjugado (via um homeomorfismo) ao sistema linearizado correspondente. Sabemos que os pontos críticos de um sistema são encontrados quando igualamos seu lado direito a zero. Assim, para o sistema (4.5) temos,

$$\frac{dT}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dN}{dt} = \frac{dD}{dt} = 0, \quad (4.12)$$

isto é,

$$\begin{aligned} r_1T(d_1 - p_1T) - \alpha_1TI - \alpha_2TN - d_2T - q_1(1 - e^{-D})T &= 0, \\ s + \frac{\rho T^2 I}{h + T^2} - \alpha_3TI - \mu I - q_2(1 - e^{-D})I &= 0, \\ r_2N(1 - p_2N) - \alpha_4TN - q_3(1 - e^{-D})N &= 0, \\ u - \gamma D &= 0. \end{aligned} \quad (4.13)$$

Manipulando algebricamente (4.13) encontramos um equilíbrio livre de tumores, um de coexistência e dois equilíbrios morte, denotados por:

- Equilíbrio Morte Tipo 1

$$P_0 = (0, I_1, 0, D_1);$$

- Equilíbrio Livre de Tumores

$$P_1 = (0, I_1, N_1, D_1);$$

- Equilíbrio Morte Tipo 2

$$P_2 = (T_1, I_2, 0, D_1);$$

- Equilíbrio em Coexistência

$$P_3 = (T_1, I_2, N_2, D_1).$$

Vemos que os pontos  $P_0$  e  $P_2$  não são biologicamente aceitáveis, pois o número de células normais é zero. Como o nosso objetivo é minimizar o número de células tumorais a partir do tratamento, seguiremos analisando os pontos  $P_1$  e  $P_3$ .

**Teorema 4.1.3.** *O ponto Equilíbrio Livre de Tumores  $P_1$  do sistema (4.5) é localmente assintoticamente estável se*

$$N_1 > \frac{r_1 d_1 - \alpha_1 I_1 - d_2 - q_1(1 - e^{-\frac{u}{\gamma}})}{\alpha_2}.$$

*Demonstração.* Primeiramente, observemos que esse ponto indica a cura do paciente na presença do tratamento sendo representado por

$$\begin{aligned} I_1 &= \frac{s}{\mu + q_2(1 - e^{-\frac{u}{\gamma}})}, \\ N_1 &= \frac{r_2 - q_3(1 - e^{-\frac{u}{\gamma}})}{r_2 p_2}, \\ D_1 &= \frac{u}{\gamma}. \end{aligned}$$

A matriz jacobiana do modelo aplicada no ponto  $P_1$  é dada por:

$$J(P_1) = \begin{pmatrix} r_1 d_1 - \alpha_1 I_1 - \alpha_2 N_1 - d_2 - q_1(1 - e^{-\frac{u}{\gamma}}) & 0 & -\alpha_2 N_1 & 0 \\ -\alpha_3 I_1 & -\mu - q_2(1 - e^{-\frac{u}{\gamma}}) & 0 & -q_2 e^{-\frac{u}{\gamma}} I_1 \\ -\alpha_4 N_1 & 0 & -r_2 p_2 N_1 & -q_3 e^{-\frac{u}{\gamma}} N_1 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{pmatrix}.$$

Por simplificação trabalharemos com a matriz jacobiana em  $P_1$  na forma

$$J(P_1) = \begin{pmatrix} A_1 & 0 & A_2 & 0 \\ A_3 & A_4 & 0 & A_5 \\ A_6 & 0 & A_7 & A_8 \\ 0 & 0 & 0 & A_9 \end{pmatrix}.$$

Devemos encontrar a equação característica de  $J(P_1)$ , para isso basta resolver  $|J(P_1) - \lambda I| = 0$ , ou seja,

$$\begin{vmatrix} A_1 - \lambda & 0 & A_2 & 0 \\ A_3 & A_4 - \lambda & 0 & A_5 \\ A_6 & 0 & A_7 - \lambda & A_8 \\ 0 & 0 & 0 & A_9 - \lambda \end{vmatrix} = 0.$$

Logo,

$$(A_1 - \lambda)(A_9 - \lambda) [A_4 A_7 - A_4 \lambda - A_7 \lambda - \lambda^2] = 0,$$

tal que

$$\lambda_1 = A_1 = r_1 d_1 - \alpha_1 I_1 - \alpha_2 N_1 - d_2 - q_1(1 - e^{-\frac{u}{\gamma}}),$$

$$\lambda_2 = A_4 = -\mu - q_2(1 - e^{-\frac{u}{\gamma}}),$$

$$\lambda_3 = A_7 = -r_2 p_2 N_1,$$

$$\lambda_4 = A_9 = -\gamma,$$

são seus autovalores. Logo, pela não negatividade dos parâmetros temos

$$\lambda_2 < 0, \lambda_3 < 0, \lambda_4 < 0. \quad (4.14)$$

Portanto, para que  $P_1$  seja um ponto de equilíbrio assintoticamente estável devemos ter  $\lambda_1 < 0$ , ou seja,

$$\begin{aligned} r_1 d_1 - \alpha_1 I_1 - \alpha_2 N_1 - d_2 - q_1(1 - e^{-\frac{u}{\gamma}}) &< 0, \\ r_1 d_1 - \alpha_1 I_1 - d_2 - q_1(1 - e^{-\frac{u}{\gamma}}) &< \alpha_2 N_1, \\ N_1 &> \frac{r_1 d_1 - \alpha_1 I_1 - d_2 - q_1(1 - e^{-\frac{u}{\gamma}})}{\alpha_2}. \end{aligned}$$

□

**Teorema 4.1.4.** *O ponto de Equilíbrio em Coexistência  $P_3$  do sistema (4.5) é localmente assintoticamente estável se*

- i.  $\alpha_1 T_1 I_2 \left( \frac{2\rho h T_1}{(h+T_1^2)^2} - \alpha_3 \right) - \alpha_2 \alpha_4 N_2^2 + r_1 p_1 r_2 p_2 T_1 N_2 + \frac{s}{I_2} (r_1 p_1 T_1 + r_2 p_2 N_2) > 0$ ,
- ii.  $\frac{s}{I_2} (r_1 r_2 p_1 p_2 T_1 N_2 - \alpha_2 \alpha_4 N_2^2) + \alpha_1 r_2 p_2 T_1 N_2 I_2 \left( \frac{2\rho h T_1}{(h+T_1^2)^2} - \alpha_3 \right) > 0$ .

*Demonstração.* O ponto  $P_3$ , conhecido como *Equilíbrio em Coexistência*, representa a sobrevivência das massas celulares na presença do tratamento. As coordenadas  $T_1 > 0$ ,  $I_2 > 0$  e  $N_2 > 0$ , desde que as populações de células são reais e não negativas. Temos que  $P_3$  é dado por

$$\begin{aligned} T_1 &= \frac{r_1 d_1 - \alpha_1 I_2 - \alpha_2 N_2 - d_2 - q_1(1 - e^{-\frac{u}{\gamma}})}{r_1 p_1}, \\ I_2 &= \frac{s(h + T_1^2)}{(h + T_1^2)(\alpha_3 T_1 + \mu + q_2(1 - e^{-\frac{u}{\gamma}})) - \rho T_1^2}, \\ N_2 &= \frac{r_2 - \alpha_4 T_1 - q_3(1 - e^{-\frac{u}{\gamma}})}{r_2 p_2}, \\ D_1 &= \frac{u}{\gamma}. \end{aligned}$$

De modo similar a análise de estabilidade do ponto  $P_1$ , aplicamos o ponto  $P_3$  na matriz jacobiana do modelo (4.5), obtendo:

$$J(P_3) = \begin{pmatrix} -r_1 p_1 T_1 & -\alpha_1 T_1 & -\alpha_2 N_2 & -q_1 e^{-\frac{u}{\gamma}} T_1 \\ \frac{2\rho h T_1 I_2}{(h + T_1^2)^2} - \alpha_3 I_2 & -\frac{s}{I_2} & 0 & -q_2 e^{-\frac{u}{\gamma}} I_2 \\ -\alpha_4 N_2 & 0 & -r_2 p_2 N_2 & -q_3 e^{-\frac{u}{\gamma}} N_2 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{pmatrix}.$$

Associando os coeficientes de  $J(P_3)$  aos coeficientes da matriz representada por

$$J(P_3) = \begin{pmatrix} A_1 & A_2 & A_3 & A_4 \\ A_5 & A_6 & 0 & A_7 \\ A_8 & 0 & A_9 & A_{10} \\ 0 & 0 & 0 & A_{11} \end{pmatrix},$$

encontramos a equação característica

$$(A_{11} - \lambda) \left( (A_9 - \lambda)(A_1 A_6 - A_1 \lambda - A_2 A_5 - A_6 \lambda + \lambda^2) + A_8 A_3 (\lambda - A_6) \right) = 0$$

e observamos que um de seus autovalores é  $A_{11} = -\gamma$  e os outros são as raízes de

$$\lambda^3 + B_1 \lambda^2 + B_2 \lambda + B_3 = 0, \quad (4.15)$$

em que:

$$\begin{aligned} B_1 &= -(A_1 + A_6 + A_9) \\ &= r_1 p_1 T_1 + r_2 p_2 N_2 + \frac{s}{I_2}, \\ B_2 &= -(A_2 A_5 + A_8 A_3 - A_9 A_1 - A_6 (A_9 + A_1)) \\ &= \alpha_1 T_1 I_2 \left( \frac{2\rho h T_1}{(h + T_1^2)^2} - \alpha_3 \right) - \alpha_2 \alpha_4 N_2^2 + r_1 p_1 r_2 p_2 T_1 N_2 + \frac{s}{I_2} (r_1 p_1 T_1 + r_2 p_2 N_2), \\ B_3 &= A_6 (A_8 A_3 - A_9 A_1) + A_9 A_2 A_5 \\ &= \frac{s}{I_2} (r_1 r_2 p_1 p_2 T_1 N_2 - \alpha_2 \alpha_4 N_2^2) + \alpha_1 r_2 p_2 T_1 N_2 I_2 \left( \frac{2\rho h T_1}{(h + T_1^2)^2} - \alpha_3 \right). \end{aligned}$$

Para que  $P_3$  seja localmente assintoticamente estável, as raízes do polinômio (4.15) devem ser negativas. O coeficiente  $B_1$  é positivo, já que todos os parâmetros o são, desse modo usando a *Regra de Sinais de Descartes*<sup>1</sup> em (4.15) devemos ter  $B_2$  e  $B_3$  positivos para garantir a negatividade da parte real das raízes. Assim,  $B_2$  e  $B_3 > 0$  temos,

$$B_2 = \alpha_1 T_1 I_2 \left( \frac{2\rho h T_1}{(h + T_1^2)^2} - \alpha_3 \right) - \alpha_2 \alpha_4 N_2^2 + r_1 p_1 r_2 p_2 T_1 N_2 + \frac{s}{I_2} (r_1 p_1 T_1 + r_2 p_2 N_2) > 0$$

e

$$B_3 = \frac{s}{I_2} (r_1 r_2 p_1 p_2 T_1 N_2 - \alpha_2 \alpha_4 N_2^2) + \alpha_1 r_2 p_2 T_1 N_2 I_2 \left( \frac{2\rho h T_1}{(h + T_1^2)^2} - \alpha_3 \right) > 0.$$

Com tais condições,  $P_3$  é localmente assintoticamente estável. □

<sup>1</sup> Se  $p(x) = a_0 x^{b_0} + a_1 x^{b_1} + \dots + a_n x^{b_n}$ , um polinômio com coeficientes reais não nulos cujos expoentes satisfazem  $b_0 < b_1 < \dots < b_n$ . Então o número de raízes positivas de  $p(x)$  é menor ou igual a quantidade de mudanças de sinais na sequência de coeficientes  $a_0, a_1, \dots, a_n$ . Além disso, a quantidade de mudanças de sinais e a quantidade de raízes positivas de  $p(x)$  é um número par.

## 4.2 MODELO DE CRESCIMENTO TUMORAL COM CONTROLE

Nesta seção montamos um problema de controle ótimo para o modelo (4.5), pois no cenário da modelagem matemática do câncer com seus tratamentos, vemos que é relevante a formulação de tal problema. Considerando a droga quimioterápica e a dieta cetogênica como ações de controle para minimizar a carga de células cancerosas, assumiremos que a influência da dieta cetogênica no crescimento das células tumorais depende do tempo, ou seja,  $d_1 = u_1(t)$ , assim como também a dose do quimioterápico, isto é,  $u = u_2(t)$ .

O principal objetivo dos tratamentos anticâncer é a redução/eliminação do tumor através da administração de medicamentos, mas esse procedimento resulta em diversos efeitos colaterais aos pacientes, já que os quimioterápicos também matam as células saudáveis, e por isso buscamos, além de minimizar a quantidade de células tumorais, otimizar a dose dos medicamentos para reduzir os efeitos colaterais. Dessa forma, propomos o seguinte funcional a ser minimizado

$$J(u_1(t), u_2(t)) = \int_0^{t_f} C_1 T(t) + C_2 u_1^2(t) + C_3 u_2^2(t) dt, \quad (4.16)$$

sujeito ao sistema

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= r_1 T (u_1(t) - p_1 T) - \alpha_1 T I - \alpha_2 T N - d_2 T - q_1 (1 - e^{-D}) T, \\ \frac{dI}{dt} &= s + \frac{\rho T^2 I}{h + T^2} - \alpha_3 T I - \mu I - q_2 (1 - e^{-D}) I, \\ \frac{dN}{dt} &= r_2 N (1 - p_2 N) - \alpha_4 T N - q_3 (1 - e^{-D}) N, \\ \frac{dD}{dt} &= u_2(t) - \gamma D, \end{aligned} \quad (4.17)$$

satisfazendo,

$$T(0) = T_0 \geq 0, N(0) = N_0 > 0, I(0) = I_0 > 0, D(0) = D_0 \geq 0. \quad (4.18)$$

No funcional (4.16),  $C_1$ ,  $C_2$ , e  $C_3$  são constantes positivas usadas para manter o equilíbrio no tamanho dos termos. Além disso, trabalhamos com o quadrado das variáveis de controle  $u_1$  e  $u_2$ , pois como referido em SHARMA e SAMANTA (2013) e (2016) refletem a gravidade dos efeitos colaterais dos tratamentos. Em SWAN (1990); KIRSCHNER, LENHART e SERBIN (1997); DE PILLIS et al. (2007) e (2008) e RATAJCZYK LEDZEWICZ e SCHÄTTLER (2018) foi estabelecido que outro benefício do controle quadrático, é manter o tumor sob controle, seja ele grande ou pequeno. Desse modo, devemos encontrar os controles  $u_1^*$  e  $u_2^*$  tal que

$$J(u_1^*, u_2^*) = \min \{ J(u_1, u_2); u_1, u_2 \in U \}, \quad (4.19)$$

em que

$$U = \{u_1, u_2; u_i \text{ é mensurável, } 0 \leq u_i \leq 1 \text{ e } t \in [0, t_f], \text{ com } i = 1, 2.\}$$

é o conjunto de controles admissíveis.

Primeiramente, devemos garantir a existência dos controles ótimos. Para isso abordaremos como em DE PILLIS et al. (2007); DI LIDDO (2016) e RATAJCZYK, LEDZEWICZ e SCHÄTTLER (2018) que, de posse dos limites superiores das soluções (super-soluções) de (4.17) mostram que o sistema é limitado, daí estabelecem a existência dos controles ótimos usando os resultados de FLEMING e RISHEL (2012).

**Observação 4.2.1.** *Conforme OKE, MATADI e XULU, (2018) as super-soluções  $\bar{T}$ ,  $\bar{I}$ ,  $\bar{N}$ ,  $\bar{D}$  de*

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{T}}{dt} &= r_1 u_1 T, & \frac{d\bar{I}}{dt} &= s + \frac{\rho T^2 I}{h + T^2}, \\ \frac{d\bar{N}}{dt} &= r_2 N, & \frac{d\bar{D}}{dt} &= -\gamma D, \end{aligned} \quad (4.20)$$

são limitadas em um intervalo de tempo finito, e as sub-soluções iguais a zero, temos que o nosso sistema é limitado. Assim, o seguinte teorema baseado em FLEMING e RISHEL (2012) garante a existência dos ótimos  $u_1^*$  e  $u_2^*$ .

**Teorema 4.2.2.** *Dado o funcional*

$$J(u_1(t), u_2(t)) = \int_0^{t_f} C_1 T(t) + C_2 u_1^2(t) + C_3 u_2^2(t) dt,$$

sujeito ao sistema (4.17) e satisfazendo as condições iniciais (4.18). Se as seguintes condições são satisfeitas

1. O conjunto de soluções do sistema (4.17) é não vazio;
2. O conjunto dos controles admissíveis  $U$  é fechado e convexo;
3. O lado direito do sistema (4.17) é limitado;
4. O integrando do funcional (4.16) é convexo em  $U$  e existe uma constante  $c_1 > 0$  tal que

$$C_1 T + C_2 u_1^2 + C_3 u_2^2 \geq C_2 u_1^2 + C_3 u_2^2 - c_1.$$

Então, existem os controles ótimos  $u_1^*$  e  $u_2^*$  tal que

$$J(u_1^*, u_2^*) = \min \{J(u_1, u_2); u_1, u_2 \in U\}.$$

Para a demonstração do teorema, seguiremos como em OKE, MATADI e XULU, (2018).

*Demonstração.* Para verificar a primeira condição, usamos o resultado de LUKES (1982) já que o sistema (4.17) possui coeficientes limitados. Por definição o conjunto  $U$  é convexo e fechado, o que nos dá a segunda condição. Para a terceira condição, tome  $\delta(t, X)$  como o lado direito do sistema, exceto os termos dependentes de  $u_1$  e  $u_2$ , ou seja,

$$\delta(t, X) = \begin{pmatrix} -r_1 p_1 T^2 - \alpha_1 T I - \alpha_2 T N - d_2 T - q_1 (1 - e^{-D}) T \\ s + \frac{\rho T^2 I}{h + T^2} - \alpha_3 T I - \mu I - q_2 (1 - e^{-D}) I \\ r_2 N (1 - p_2 N) - \alpha_4 T N - q_3 (1 - e^{-D}) N \\ -\gamma D \end{pmatrix}, \text{ com } X = \begin{pmatrix} T \\ I \\ N \\ D \end{pmatrix},$$

e

$$\bar{u} = \begin{pmatrix} u_1 r_1 T \\ 0 \\ 0 \\ u_2 \end{pmatrix}.$$

Assim,

$$g(t, X, u) = \delta(t, X) + \bar{u}.$$

Usando as limitações das soluções (4.2.1), temos

$$|g(t, X, u)| \leq \left| \begin{pmatrix} u_1 r_1 T & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \rho & 0 & 0 \\ 0 & 0 & r_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{pmatrix} \begin{pmatrix} T \\ I \\ N \\ D \end{pmatrix} \right| + \left| \begin{pmatrix} u_1 r_1 T \\ s \\ 0 \\ u_2 \end{pmatrix} \right| \leq C (|X| + |\bar{u}|), \quad (4.21)$$

em que  $C$  depende dos coeficientes do sistema. Agora, para a quarta condição precisamos mostrar que

$$f((1-c)u_1 + cv_1, (1-c)u_2 + cv_2) \leq (1-c)f(u_1, u_2) + cf(v_1, v_2),$$

com  $f(u_1, u_2) = C_1 T + C_2 u_1^2 + C_3 u_2^2$ ,  $u_1, v_1$  e  $u_2, v_2$  elementos distintos de  $U$ ,  $0 \leq c \leq 1$ .

Logo,

$$\begin{aligned} & f((1-c)u_1 + cv_1, (1-c)u_2 + cv_2) - [(1-c)f(u_1, u_2) + cf(v_1, v_2)] \\ &= C_1 T + C_2 ((1-c)u_1 + cv_1)^2 + C_3 ((1-c)u_2 + cv_2)^2 \\ &- (1-c)(C_1 T + C_2 u_1^2 + C_3 u_2^2) - c(C_1 T + C_2 v_1^2 + C_3 v_2^2) \\ &= u_1^2 C_2 (1-c)((1-c)-1) + u_2^2 C_3 (1-c)((1-c)-1) \\ &+ v_1^2 C_2 c(c-1) + v_2^2 C_3 c(c-1) + 2(1-c)c(C_2 u_1 v_1 + C_3 u_2 v_2) \\ &= (c^2 - c)[u_1^2 C_2 - 2C_2 u_1 v_1 + v_1^2 C_2 + u_2^2 C_3 - 2C_3 u_2 v_2 + v_2^2 C_3] \\ &= (c^2 - c)[C_2(u_1 - v_1)^2 + C_3(u_2 - v_2)^2]. \end{aligned}$$

Como  $c \in [0, 1]$ , temos que  $(c^2 - c) \leq 0$ ,  $(u_1 - v_1)^2$  e  $(u_2 - v_2)^2$  são positivos e, então,

$$(c^2 - c)[C_2(u_1 - v_1)^2 + C_3(u_2 - v_2)^2] \leq 0,$$



implicando  $f(u_1, u_2) = C_1T + C_2u_1^2 + C_3u_2^2$  convexa em  $U$ . Finalmente,

$$C_1T + C_2u_1^2 + C_3u_2^2 \geq C_2u_1^2 + C_3u_2^2 \geq C_2u_1^2 + C_3u_2^2 - c_1$$

assim,  $C_2u_1^2 + C_3u_2^2 - c_1$  é um limite inferior de  $J(u_1, u_2)$ . Portanto, existem os controles ótimos  $u_1^*$  e  $u_2^*$  tal que

$$J(u_1^*, u_2^*) = \min \{J(u_1, u_2); u_1, u_2 \in U\}.$$

□

#### 4.2.1 Caracterização do Controle Ótimo

Depois de garantirmos a existência dos controles  $u_1^*$  e  $u_2^*$ , queremos explicitá-los. Para isso, usaremos o Princípio do Máximo de Pontryagin (3.2.8), desse modo, precisaremos do hamiltoniano  $\mathcal{H}$  do modelo, o qual é dado por

$$\mathcal{H} = \left\langle (\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4), \left( \frac{dT}{dt}, \frac{dI}{dt}, \frac{dN}{dt}, \frac{dD}{dt} \right) \right\rangle + (C_1T(t) + C_2u_1^2(t) + C_3u_2^2(t)), \quad (4.22)$$

em que  $\lambda : [0, t_f] \rightarrow \mathbb{R}^4$  são as funções adjuntas e  $T, I, N, D$  as variáveis de estado. Assim,

$$\begin{aligned} \mathcal{H} &= \lambda_1 \left[ r_1T(u_1(t) - p_1T) - \alpha_1TI - \alpha_2TN - d_2T - q_1(1 - e^{-D})T \right] \\ &+ \lambda_2 \left[ s + \frac{\rho T^2 I}{h + T^2} - \alpha_3TI - \mu I - q_2(1 - e^{-D})I \right] \\ &+ \lambda_3 \left[ r_2N(1 - p_2N) - \alpha_4TN - q_3(1 - e^{-D})N \right] \\ &+ \lambda_4 [u_2(t) - \gamma D] + C_1T + C_2u_1^2 + C_3u_2^2. \end{aligned}$$

Logo, devemos minimizar  $\mathcal{H}$  e por conseguinte o funcional (4.16). Com esse propósito, temos o seguinte resultado que caracteriza os controles ótimos  $u_1^*$  e  $u_2^*$ .

**Teorema 4.2.3.** *Existem os controles ótimos  $u_1^*$  e  $u_2^*$  e as soluções  $T^*, I^*, N^*, D^*$  correspondentes que minimizam o funcional (4.16) sobre  $U$ . Além disso o controle ótimo explícito é ligado a existência das funções adjuntas contínuas  $\lambda_i(t)$ ,  $i = 1, 2, 3, 4$  que satisfazem o seguinte sistema:*

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_1}{dt} &= \lambda_1 \left[ r_1(2p_1T - u_1) + \alpha_1I + \alpha_2N + d_2 + q_1(1 - e^{-D}) \right] \\ &+ \lambda_2 \left[ \alpha_3I - \frac{2\rho TIh}{(h + T^2)^2} \right] + \lambda_3\alpha_4N - C_1, \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= \lambda_1\alpha_1T + \lambda_2 \left[ \alpha_3T + \mu + q_2(1 - e^{-D}) - \frac{\rho T^2}{h + T^2} \right], \\ \frac{d\lambda_3}{dt} &= \lambda_1\alpha_2T + \lambda_3 \left[ \alpha_4T + q_3(1 - e^{-D}) - r_2(1 - 2p_2N) \right], \\ \frac{d\lambda_4}{dt} &= \lambda_1q_1e^{-D}T + \lambda_2q_2e^{-D}I + \lambda_3q_3e^{-D}N + \lambda_4\gamma, \end{aligned} \quad (4.23)$$

satisfazendo as condições de transversalidade

$$\lambda_1(t_f) = \lambda_2(t_f) = \lambda_3(t_f) = \lambda_4(t_f) = 0.$$

Além disso, os controles ótimos são dados por:

$$u_1^*(t) = \min \left\{ \max \left\{ 0, -\frac{\lambda_1 r_1}{2C_2} T \right\}, 1 \right\} \quad (4.24)$$

e

$$u_2^*(t) = \min \left\{ \max \left\{ 0, -\frac{\lambda_4}{2C_3} \right\}, 1 \right\}. \quad (4.25)$$

*Demonstração.* De fato, sejam  $u_1^*$  e  $u_2^*$  os controles ótimos e  $T^*$ ,  $I^*$ ,  $N^*$ ,  $D^*$  soluções ótimas do problema (4.16)-(4.17). Pelo Princípio do Máximo de Pontryagin existem as variáveis adjuntas  $\lambda_i(t)$ ,  $i = 1, 2, 3, 4$  que satisfazem as equações

$$\frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial T}, \quad \frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial I}, \quad \frac{d\lambda_3}{dt} = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial N}, \quad \frac{d\lambda_4}{dt} = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial D}, \quad (4.26)$$

ou seja,

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial T} &= \lambda_1 \left[ r_1 (2p_1 T - u_1) + \alpha_1 I + \alpha_2 N + d_2 + q_1 (1 - e^{-D}) \right] \\ &+ \lambda_2 \left[ \alpha_3 I - \frac{2\rho T I h}{(h + T^2)^2} \right] + \lambda_3 \alpha_4 N - C_1, \\ \frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial I} &= \lambda_1 \alpha_1 T + \lambda_2 \left[ \alpha_3 T + \mu + q_2 (1 - e^{-D}) - \frac{\rho T^2}{h + T^2} \right], \\ \frac{d\lambda_3}{dt} = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial N} &= \lambda_1 \alpha_2 T + \lambda_3 \left[ \alpha_4 T + q_3 (1 - e^{-D}) - r_2 (1 - 2p_2 N) \right], \\ \frac{d\lambda_4}{dt} = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial D} &= \lambda_1 q_1 e^{-D} T + \lambda_2 q_2 e^{-D} I + \lambda_3 q_3 e^{-D} N + \lambda_4 \gamma, \end{aligned} \quad (4.27)$$

satisfazendo as condições de transversalidade

$$\lambda_1(t_f) = \lambda_2(t_f) = \lambda_3(t_f) = \lambda_4(t_f) = 0,$$

em que  $\mathcal{H}$  é o hamiltoniano do problema. Da condição de otimalidade do hamiltoniano temos

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u_1} = 0 \Rightarrow \lambda_1 r_1 T + 2C_2 u_1 = 0,$$

$$u_1^* = -\frac{\lambda_1 r_1}{2C_2} T,$$

e

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u_2} = 0 \Rightarrow \lambda_4 + 2C_3 u_2 = 0,$$

$$u_2^* = -\frac{\lambda_4}{2C_3}.$$

Assim, vemos que  $u_1^* = -\frac{\lambda_1 r_1}{2C_2}T$  e  $u_2^* = -\frac{\lambda_4}{2C_3}$  são os candidatos a controles ótimos. Vejamos agora que  $u_1^*$  e  $u_2^*$  de fato minimizam  $\mathcal{H}$ , já que

$$\frac{\partial^2 \mathcal{H}}{\partial u^2} = \begin{pmatrix} 2C_2 & 0 \\ 0 & 2C_3 \end{pmatrix}, \text{ no ponto } (u_1^*, u_2^*).$$

Como  $C_2, C_3 > 0$ , temos que  $\frac{\partial^2 \mathcal{H}}{\partial u^2}$  é positiva definida, consequentemente  $u_1^*$  e  $u_2^*$  minimizam o hamiltoniano  $\mathcal{H}$  e por conseguinte o funcional  $J(u_1^*, u_2^*)$ . Lembremos que  $u_1^*$  e  $u_2^*$  devem pertencer a  $U$ , então

$$u_1^* = \begin{cases} 0, & \text{se } -\frac{\lambda_1 r_1}{2C_2}T \leq 0 \\ -\frac{\lambda_1 r_1}{2C_2}T, & \text{se } 0 \leq -\frac{\lambda_1 r_1}{2C_2}T \leq 1 \\ 1, & \text{se } -\frac{\lambda_1 r_1}{2C_2}T \geq 1 \end{cases}$$

e

$$u_2^* = \begin{cases} 0, & \text{se } -\frac{\lambda_4}{2C_3} \leq 0 \\ -\frac{\lambda_4}{2C_3}, & \text{se } 0 \leq -\frac{\lambda_4}{2C_3} \leq 1 \\ 1, & \text{se } -\frac{\lambda_4}{2C_3} \geq 1 \end{cases}$$

Logo, concluímos (4.24) e (4.25). □



## 5 SIMULAÇÕES NUMÉRICAS

Neste capítulo discutiremos as soluções numéricas dos resultados obtidos no capítulo anterior, uma vez que essas simulações são de grande importância do ponto de vista prático. Para a solução do modelo (4.5), empregamos o método numérico *Runge-Kutta de 4ª ordem* e simulamos os pontos Equilíbrio Livre de Tumores e Equilíbrio em Coexistência, com os parâmetros presentes nas Tabelas 5.1 e 5.2, os quais foram baseados nos trabalhos de DE PILLIS e RADUNSKAYA (2001); MARTIN, CRUZ-PACHECO e MANCERA (2015); SHARMA e SAMANTA (2016) e OKE, MATADI e XULU, (2018). Já a solução com o controle ótimo é obtida através da solução do sistema ótimo que é composto pelo sistema das equações de estado (4.17) e o sistema (4.23) das variáveis adjuntas, ou seja,

$$\begin{aligned}
\frac{dT}{dt} &= r_1 T (u_1^* - p_1 T) - \alpha_1 T I - \alpha_2 T N - d_2 T - q_1 (1 - e^{-D}) T, \\
\frac{dI}{dt} &= s + \frac{\rho T^2 I}{h + T^2} - \alpha_3 T I - \mu I - q_2 (1 - e^{-D}) I, \\
\frac{dN}{dt} &= r_2 N (1 - p_2 N) - \alpha_4 T N - q_3 (1 - e^{-D}) N, \\
\frac{dD}{dt} &= u_2^* - \gamma D, \\
\frac{d\lambda_1}{dt} &= \lambda_1 \left[ r_1 (2p_1 T - u_1^*) + \alpha_1 I + \alpha_2 N + d_2 + q_1 (1 - e^{-D}) \right] \\
&\quad + \lambda_2 \left[ \alpha_3 I - \frac{2\rho T I h}{(h + T^2)^2} \right] + \lambda_3 \alpha_4 N - C_1, \\
\frac{d\lambda_2}{dt} &= \lambda_1 \alpha_1 T + \lambda_2 \left[ \alpha_3 T + \mu + q_2 (1 - e^{-D}) - \frac{\rho T^2}{h + T^2} \right], \\
\frac{d\lambda_3}{dt} &= \lambda_1 \alpha_2 T + \lambda_3 \left[ \alpha_4 T + q_3 (1 - e^{-D}) - r_2 (1 - 2p_2 N) \right], \\
\frac{d\lambda_4}{dt} &= \lambda_1 q_1 e^{-D} T + \lambda_2 q_2 e^{-D} I + \lambda_3 q_3 e^{-D} N + \lambda_4 \gamma,
\end{aligned} \tag{5.1}$$

satisfazendo,

$$\begin{aligned}
T(0) = T_0, N(0) &= N_0, I(0) = I_0, D(0) = 0, \\
\lambda_i(t_f) &= 0, \text{ para } i = 1, 2, 3, 4.
\end{aligned}$$

O sistema acima é denominado *problema de valor de fronteira de dois pontos com condições de fronteira separadas nos tempos  $t = 0$  e  $t = t_f$* . Para encontrar sua solução usamos o método iterativo de varredura para frente e para trás conhecido como *Forward-Backward Sweep Method* (LENHART e WORKMAN (2007)), o qual de posse das condições iniciais para as variáveis de estado consiste em resolver seu sistema avançando no tempo e depois a partir das condições de transversalidade (condições finais) do sistema

das variáveis adjuntas resolve-o regredindo no tempo. As constantes  $C_1, C_2, C_3$  assumem os valores 20, 15 e 50 respectivamente, os parâmetros estão na Tabela 5.1, e tomamos o tempo final das simulações  $t_f = 100$ .

Tabela 5.1 – Parâmetros usados na construção dos gráficos das Figuras 5.1 e 5.3.

Parâmetro	Símbolo	Valor	Unid.
Taxa de crescimento per capita das células tumorais	$r_1$	0,0431	$dia^{-1}$
Taxa de crescimento per capita das células normais	$r_2$	0,00245	$dia^{-1}$
Capacidade de suporte das células tumorais	$p_1$	$1,02 \times 10^{-12}$	<i>célula</i>
Capacidade de suporte das células normais	$p_2$	$10^{-12}$	<i>célula</i>
Taxa de competição entre as células tumorais e imunes	$\alpha_1$	$6,41 \times 10^{-11}$	<i>célula/dia</i>
Taxa de competição entre as células tumorais e normais	$\alpha_2$	$9 \times 10^{-13}$	<i>célula/dia</i>
Taxa de competição entre as células imunes e tumorais	$\alpha_3$	$3,42 \times 10^{-8}$	<i>célula/dia</i>
Taxa de competição entre as células normais e tumorais	$\alpha_4$	$9 \times 10^{-11}$	<i>célula/dia</i>
Resposta da droga quimioterápica nas células tumorais	$q_1$	0,008	$dia^{-1}$
Resposta da droga quimioterápica nas células imunes	$q_2$	$2 \times 10^{-5}$	$dia^{-1}$
Resposta da droga quimioterápica nas células normais	$q_3$	$2 \times 10^{-5}$	$dia^{-1}$
Taxa inicial de células imunes	$s$	$10^8$	<i>célula/dia</i>
Resposta imune as células tumorais	$\rho$	0,125	$dia^{-1}$
Limiar das células imunes	$h$	$2,02 \times 10^7$	<i>célula</i>
Taxa de mortalidade natural das células imunes	$\mu$	0,204	$dia^{-1}$
Taxa de decaimento da droga quimioterápica	$\gamma$	4,16	$dia^{-1}$
Taxa constante da dieta cetogênica	$d_1$	0,4	$dia^{-1}$
Taxa de mortalidade pela dieta cetogênica	$d_2$	0,0336	$dia^{-1}$

Fonte – Elaborada pela autora em 2020 com base nos trabalhos de DE PILLIS e RADUNSKAYA, 2001; MARTIN, CRUZ-PACHECO e MANCERA, 2015; SHARMA e SAMANTA, 2016 e OKE, MATADI e XULU, 2018.

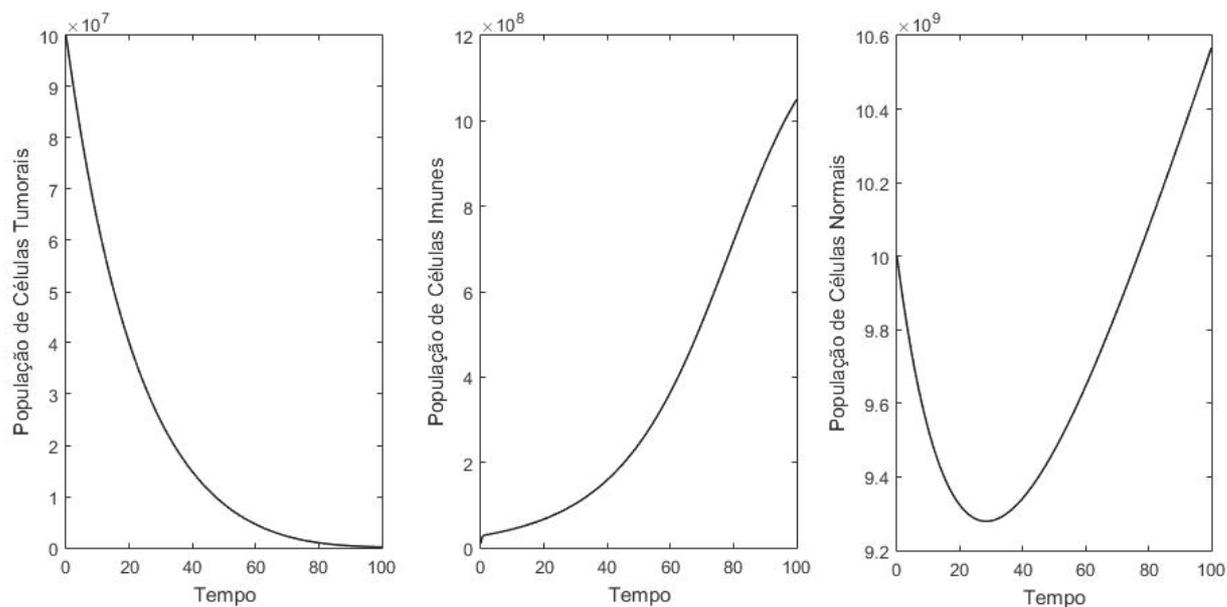
Considerando o caso do equilíbrio livre de tumores, com os parâmetros da Tabela 5.1 e as condições iniciais  $T_0 = 10^8$ ,  $I_0 = 10^7$ ,  $N_0 = 10^{10}$ ,  $D_0 = 0$ , trazemos a dinâmica do modelo na Figura 5.1. A figura mostra as populações celulares estudadas, onde a população de células cancerosas está decaindo a zero, com isso, vemos que o sistema se aproxima do equilíbrio livre de tumores, com o ponto  $P_1 = (0, 1,05 \times 10^9, 1,0567 \times 10^{10}, 1,7308 \times 10^3)$ . Podemos ainda observar o aumento da população de células imunes, indicando a importante atuação do sistema imunológico neste cenário. Além disso, apesar queda inicial na quantidade de células normais, tanto pela ação do tumor como do tratamento, o qual age sobre todas as populações celulares, vemos que enquanto o número de células tumorais está indo a zero, o das células normais tendem a sua capacidade de suporte.

Analisando a condição de estabilidade do ponto conforme o Teorema 4.1.3, temos que

$$1,0567 \times 10^{10} = N > \frac{r_1 d_1 - \alpha_1 I - d_2 - q_1(1 - e^{-\frac{u}{\gamma}})}{\alpha_2} = -1,1296 \times 10^{11},$$

concluindo que  $P_1$  é localmente assintoticamente estável. Biologicamente, temos a cura do paciente na presença dos tratamentos.

Figura 5.1 – Simulação numérica do modelo (4.5) com o tratamento quimioterápico e a dieta cetogênica em torno do ponto de equilíbrio livre de tumores.



Fonte: Elaborada pela autora em 2020.

Tabela 5.2 – Parâmetros usados na construção do gráfico da Figura 5.2.

Parâmetro	Símbolo	Valor	Unid.
Taxa de crescimento per capita das células tumorais	$r_1$	0,431	$dia^{-1}$
Taxa de crescimento per capita das células normais	$r_2$	0,0245	$dia^{-1}$
Capacidade de suporte das células tumorais	$p_1$	$1,02 \times 10^{-9}$	<i>célula</i>
Capacidade de suporte das células normais	$p_2$	$10^{-12}$	<i>célula</i>
Taxa de competição entre as células tumorais e imunes	$\alpha_1$	$6,41 \times 10^{-11}$	<i>célula/dia</i>
Taxa de competição entre as células tumorais e normais	$\alpha_2$	$9 \times 10^{-13}$	<i>célula/dia</i>
Taxa de competição entre as células imunes e tumorais	$\alpha_3$	$3,42 \times 10^{-8}$	<i>célula/dia</i>
Taxa de competição entre as células normais e tumorais	$\alpha_4$	$9 \times 10^{-11}$	<i>célula/dia</i>
Resposta da droga quimioterápica nas células tumorais	$q_1$	0,008	$dia^{-1}$
Resposta da droga quimioterápica nas células imunes	$q_2$	$2 \times 10^{-5}$	$dia^{-1}$
Resposta da droga quimioterápica nas células normais	$q_3$	$2 \times 10^{-5}$	$dia^{-1}$
Taxa inicial de células imunes	$s$	$10^6$	<i>célula/dia</i>
Resposta imune as células tumorais	$\rho$	0,0125	$dia^{-1}$
Limiar das células imunes	$h$	$2,02 \times 10^7$	<i>célula</i>
Taxa de mortalidade natural das células imunes	$\mu$	0,204	$dia^{-1}$
Taxa de decaimento da droga quimioterápica	$\gamma$	5	$dia^{-1}$
Taxa constante da dieta cetogênica	$d_1$	0,6	$dia^{-1}$
Taxa de mortalidade pela dieta cetogênica	$d_2$	0,02	$dia^{-1}$

Fonte – Elaborada pela autora em 2020 com base nos trabalhos de DE PILLIS e RADUNSKAYA, 2001; MARTIN, CRUZ-PACHECO e MANCERA, 2015; SHARMA e SAMANTA, 2016 e OKE, MATADI e XULU, 2018.

Para o equilíbrio em coexistência, com os gráficos das soluções apresentados na Figura 5.2 usamos os parâmetros da Tabela 5.2 e as seguintes condições iniciais  $T_0 = 10^6$ ,  $I_0 = 10^5$ ,  $N_0 = 10^9$ ,  $D_0 = 0$ . Estas figuras mostram as populações de células tumorais, imunes e normais coexistindo na presença do tratamento com o ponto de equilíbrio dado por  $P_3 = (5,562 \times 10^8, 10^5, 2,854 \times 10^8, 1,44 \times 10^3)$ . Vimos no Teorema (4.1.4) que uma das condições para o ponto  $P_3$  ser assintoticamente estável é

$$\frac{s}{I} (r_1 r_2 p_1 p_2 T N - \alpha_2 \alpha_4 N^2) + \alpha_1 r_2 p_2 T N I \left( \frac{2\rho h T}{(h + T)^2} - \alpha_3 \right) > 0,$$

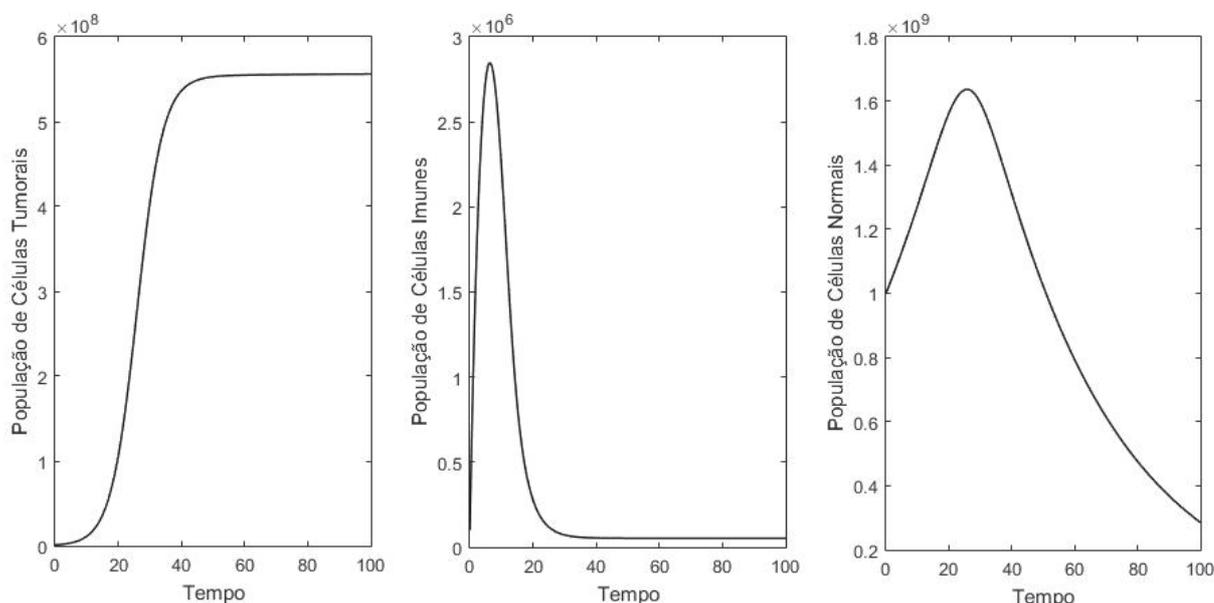
e com os parâmetros da Tabela 5.2 temos,

$$-4,8881 \times 10^{-5} < 0.$$

Logo, o ponto de coexistência  $P_3$  é instável.



Figura 5.2 – Simulação numérica do modelo (4.5) com o tratamento quimioterápico e a dieta cetogênica em torno do ponto de equilíbrio em coexistência.



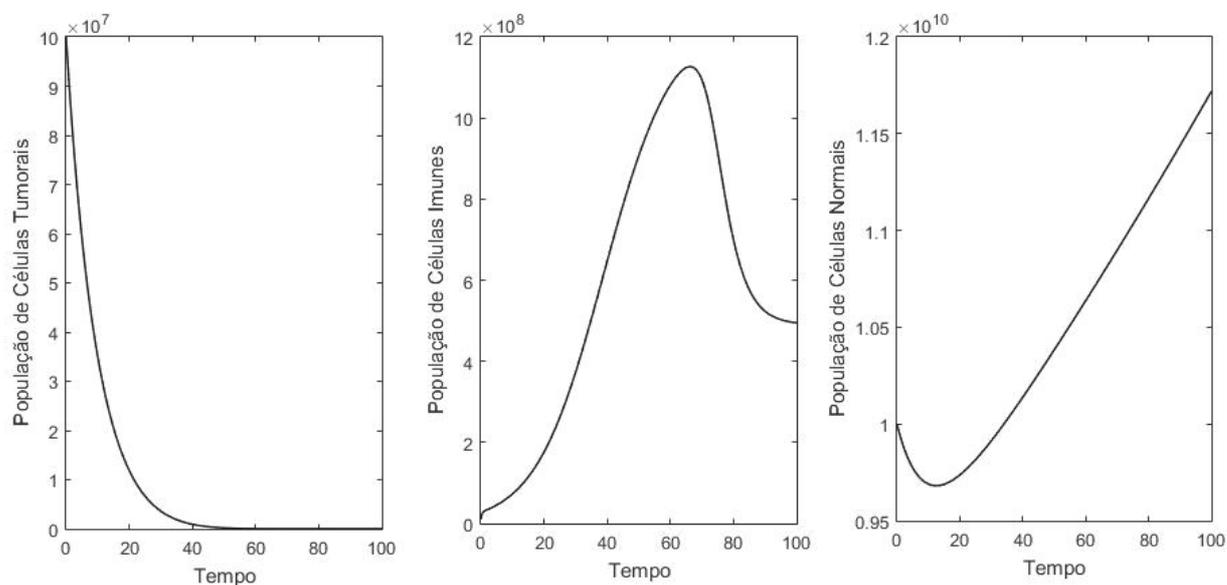
Fonte: Elaborada pela autora em 2020.

Ainda na Figura 5.2, podemos observar que o tumor cresce tendendo a sua capacidade de suporte, enquanto as células imunes e normais estão decrescendo como esperado neste cenário. Biologicamente, o sistema imunológico do paciente está começando a falhar, desse modo se a população de células cancerosas não começar a decrescer, a população de células imunes não suportará.

Na Figura 5.3 temos os gráficos da solução ótima do modelo (4.5), os quais foram obtidos a partir dos resultados do sistema (5.1) com as condições iniciais  $T_0 = 10^8$ ,  $I_0 = 10^7$ ,  $N_0 = 10^{10}$ ,  $D_0 = 0$  e os parâmetros da Tabela 5.1.

De modo similar a Figura 5.1, na Figura 5.3 o número de células cancerosas decrescem a zero e como esperado em um intervalo de tempo menor se comparado com os resultados apresentados na Figura 5.1. Observamos também uma maior variação das células do sistema imunológico neste cenário. Já as células normais, apesar de apresentarem um decaimento no início voltam a crescer.

Figura 5.3 – Simulação numérica do modelo (5.1). Solução ótima para o problema (4.16) sujeito à (4.17).



Fonte: Elaborada pela autora em 2020.

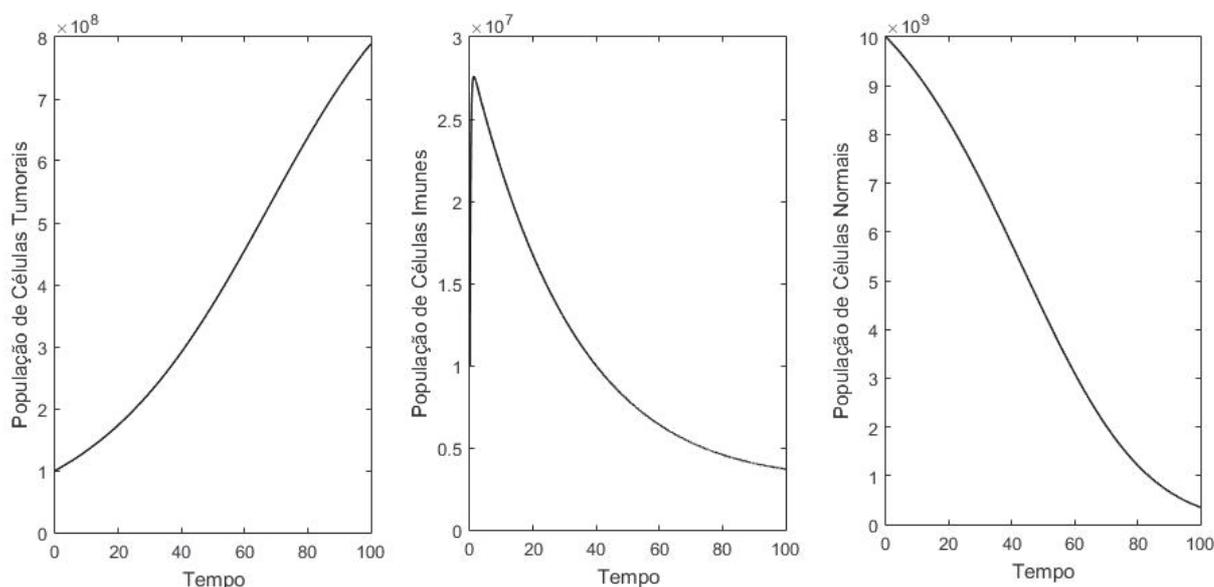
Na Figura 5.4, apresentamos os gráficos das populações de células estudadas sem efeito de nenhum tratamento, foram usados os parâmetros da Tabela 5.3 e as condições iniciais da simulação anterior. Podemos observar que durante o período simulado (cem dias), a população de células tumorais continuam a crescer e tanto as células imunes como as normais estão decrescendo. A partir dos gráficos, e considerando as condições e os parâmetros das simulações, entendemos que se o paciente não iniciar um tratamento o quanto antes, dificilmente ele sobreviverá em decorrência ao tamanho do tumor.

Tabela 5.3 – Parâmetros usados na construção do gráfico da Figura 5.4.

Parâmetro	Símbolo	Valor	Unid.
Taxa de crescimento per capita das células tumorais	$r_1$	0,0431	$dia^{-1}$
Taxa de crescimento per capita das células normais	$r_2$	0,00245	$dia^{-1}$
Capacidade de suporte das células tumorais	$p_1$	$1,02 \times 10^{-12}$	<i>célula</i>
Capacidade de suporte das células normais	$p_2$	$10^{-12}$	<i>célula</i>
Taxa de competição entre as células tumorais e imunes	$\alpha_1$	$6,41 \times 10^{-11}$	<i>célula/dia</i>
Taxa de competição entre as células tumorais e normais	$\alpha_2$	$9 \times 10^{-13}$	<i>célula/dia</i>
Taxa de competição entre as células imunes e tumorais	$\alpha_3$	$3,42 \times 10^{-8}$	<i>célula/dia</i>
Taxa de competição entre as células normais e tumorais	$\alpha_4$	$9 \times 10^{-11}$	<i>célula/dia</i>
Taxa inicial de células imunes	$s$	$10^8$	<i>célula/dia</i>
Resposta imune as células tumorais	$\rho$	0,125	$dia^{-1}$
Limiar das células imunes	$h$	$2,02 \times 10^7$	<i>célula</i>
Taxa de mortalidade natural das células imunes	$\mu$	0,204	$dia^{-1}$

Fonte – Elaborada pela autora em 2020 com base nos trabalhos de DE PILLIS e RADUNSKAYA, 2001; MARTIN, CRUZ-PACHECO e MANCERA, 2015; SHARMA e SAMANTA, 2016 e OKE, MATADI e XULU, 2018.

Figura 5.4 – Simulação numérica do modelo (4.5) sem tratamentos.

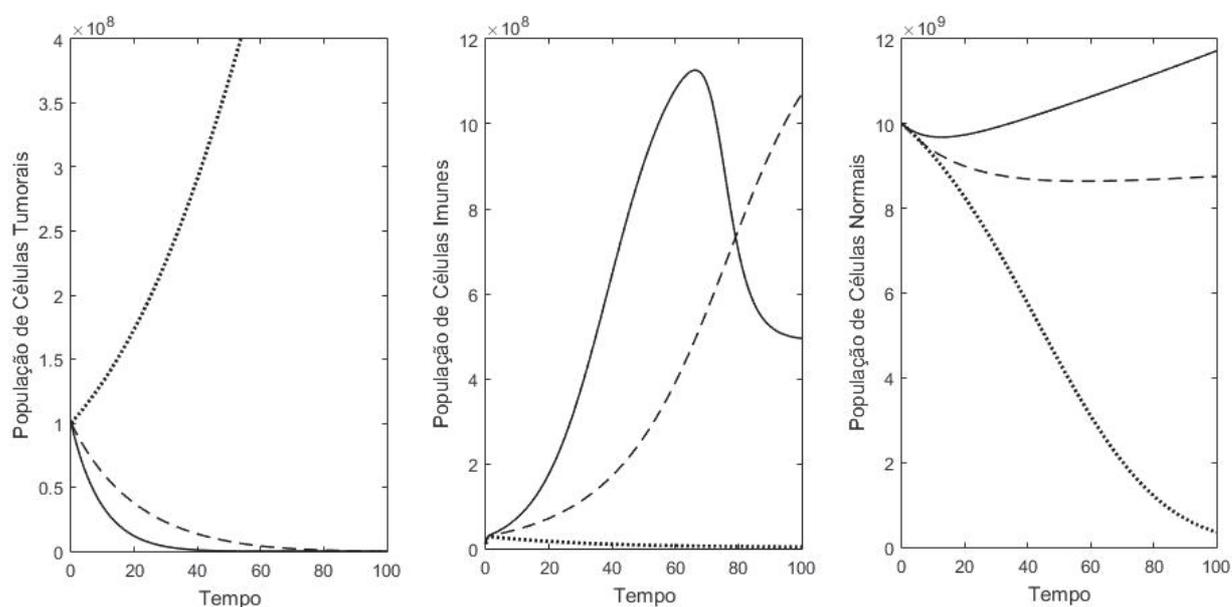


Fonte: Elaborada pela autora em 2020.

Por fim, para melhor observarmos os resultados deste trabalho apresentamos a Figura 5.5, onde juntamos os gráficos 5.1, 5.3 e 5.4, comparando as soluções sem o controle ótimo (linha tracejada), com o controle ótimo (linha contínua) e sem o tratamento (linha pontilhada). Como mencionado previamente, o número de células tumorais vai a zero mais rápido quando acrescentamos o controle ótimo ao modelo, diferentemente de um cenário sem tratamento onde, no intervalo de tempo estudado, temos apenas crescimento.

A partir dos gráficos apresentados, temos com o acréscimo dos controles ótimos, além do rápido decaimento no número de células tumorais, um aumento significativo no número de células imunológicas e normais, em comparação com os outros cenários. Conseqüentemente, acrescentar o controle ótimo ao tratamento faz com que o número de células cancerosas decresça rapidamente, e isto pode ser interpretado em termos clínicos como uma "cura".

Figura 5.5 – Comparação entre as simulações numéricas dos modelos (4.5) (linha tracejada), (5.1) (linha contínua) com o tratamento quimioterápico e a dieta cetogênica, e sem tratamento (linha pontilhada).



Fonte: Elaborada pela autora em 2020.



## 6 CONCLUSÕES

Neste trabalho, propusemos um modelo matemático para estudar o comportamento das populações de células tumorais, imunes e normais na presença do tratamento quimioterápico e da dieta cetogênica.

Foi realizada a análise do comportamento das soluções do modelo e da estabilidade em torno dos pontos de equilíbrio Livre de Tumor e Coexistência, obtendo condições sob os parâmetros do modelo para determinar a estabilidade local assintótica dos pontos de equilíbrio.

Em função de atingir o principal objetivo do trabalho, ou seja, otimizar o tratamento, de forma à minimizar ou eliminar o número de células tumorais e os efeitos colaterais provenientes do tratamento, montamos o problema de controle ótimo associado ao modelo, dado em (4.16)-(4.18). Consideramos a dieta cetogênica e a administração da droga quimioterápica como os controles a serem usados para mitigar a dissipação das células cancerosas. A este respeito, as funções de controle  $u_1(t)$  e  $u_2(t)$  foram idealizadas de modo a minimizar o funcional objetivo (4.16).

A fim de apresentar a dinâmica das células tumorais, imunes e normais na presença do tratamento trouxemos a verificação numérica dos resultados obtidos no decorrer do trabalho. Para as condições iniciais e diferentes conjuntos de parâmetros citados no texto, exibimos o gráfico com a variação das populações celulares estudadas em torno dos pontos de equilíbrio. Representamos graficamente a solução do modelo com o controle ótimo e, pudemos observar que com os parâmetros e condições iniciais utilizados, no intervalo de tempo simulado a carga tumoral decai a zero mais rápido, como esperado e as populações de células imunes e normais mostraram um aumento significativo em seus números celulares, em comparação com os outros resultados simulados.

Ainda, com o interesse em comparar os resultados, apresentamos o gráfico das populações celulares estudadas, sem o efeito de nenhum tratamento e observamos que com as condições iniciais e os parâmetros utilizados no período de tempo analisado, se o paciente não iniciar um tratamento o quanto antes, ele provavelmente não sobreviverá em decorrência do número elevado de células cancerosas.

O modelo proposto foi fundamentado nas interações e efeitos entre as populações de células tumorais, imunes e normais, com a dieta cetogênica e o tratamento quimioterápico no paciente. Consideramos também o modelo ótimo, onde atribuímos variáveis de controle aos termos relacionados a dieta cetogênica e a quimioterapia. Com as simulações numéricas, vimos a necessidade de aplicar o controle ótimo ao modelo.

Sabemos que um modelo matemático é uma interpretação simplificada da realidade, como todo modelo matemático, este também o é, desse modo devemos utilizá-lo com ponderação tanto pelas atribuições e suposições feitas ao modelo, como também, pela

dificuldade em encontrar valores para os parâmetros, já que eles dependem de diversos fatores.

Cada vez mais, vemos a evolução das pesquisas sobre os variados tipos de cânceres e seus tratamentos, assim como também, os modelos matemáticos em câncer. Na tentativa de melhor aproximar o nosso modelo da realidade e da atualidade, cogitamos em uma proposta de trabalhos futuros buscar os tipos de cânceres mais adequados ao modelo. Além disso, repetir as simulações considerando o tratamento quimioterápico administrado em ciclos, sua forma mais comum de administração.





## REFERÊNCIAS

- ALLEN, B. G. et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: history and potential mechanism. **Redox Biology**, v. 2, p. 963-970, 2014.
- BECK, S. A.; TISDALE, M. J. Effect of insulin on weight loss and tumour growth in a cachexia model. **British Journal of Cancer**, v. 59, n. 5, p. 677-681, 1989.
- BECK, S. A.; TISDALE, M. J. Nitrogen excretion in cancer cachexia and its modification by a high fat diet in mice. **Cancer Research**, v. 49, n. 14, p. 3800-3804, 1989.
- BESSA, G. R. **Teoria de Estabilidade de Equações Diferenciais Ordinárias e Aplicações: modelos presa-predador e competição entre espécies**. 2011. 95 f. Dissertação (Pós Graduação–Mestrado Profissional em Matemática Universitária)-Instituto de Geociências e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Rio Claro.
- SANTOS, B. C. **Estudo qualitativo de um modelo de propagação de dengue**. 2016. 103 f. Dissertação (Pós Graduação–Mestrado em Ciências)-Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- CÂNCER. **OMS**, 2020. Disponível em: < [https : //www.who.int/health – topics/cancer](https://www.who.int/health-topics/cancer) >. Acesso em 15 de dezembro de 2020.
- CAQUEXIA e Câncer. **Real Instituto de Oncologia e Hematologia**, 2020. Disponível em: < [http : //realinstitutodeoncologia.com.br/caquexia – e – cancer/](http://realinstitutodeoncologia.com.br/caquexia-e-cancer/) >. Acesso em 22 de junho de 2020.
- D’ANDREA MEIRA, I. et al. Ketogenic diet and epilepsy: what we know so far. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, p. 5, 2019.
- DE PILLIS, L. G. et al. Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. **Mathematical Biosciences**, v. 209, n. 1, p. 292-315, 2007.
- DE PILLIS, L. G. et al. Optimal control of mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors. **Journal of Biological Systems**, v. 16, n. 01, p. 51-80, 2008.
- DE PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. **Journal of Theoretical Medicine**, v. 3, n. 2, p. 79-100, 2001.
- DI LIDDO, A. Optimal control and treatment of infectious diseases. The case of huge treatment costs. **Mathematics**, v. 4, n. 2, p. 21, 2016.

- DHAMIJA, R.; ECKERT, S.; WIRRELL, E. Ketogenic diet. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 40, n. 2, p. 158-167, 2013.
- FLEMING, W. H.; RISHEL, R. W. **Deterministic and stochastic optimal control**. Springer Science & Business Media, 2012.
- FREEDLAND, S. J. et al. Carbohydrate restriction, prostate cancer growth, and the insulin-like growth factor axis. **The Prostate**, v. 68, n. 1, p. 11-19, 2008.
- HIRSCH, M. W.; SMALE, S.; DEVANEY, R. L. **Differential equations, dynamical systems, and an introduction to chaos**. Academic Press, 2012.
- Instituto Nacional do Câncer. **Abc do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 2019.
- KIRSCHNER, D.; LENHART, S.; SERBIN, S. Optimal control of the chemotherapy of HIV. **Journal of Mathematical Biology**, v. 35, n. 7, p. 775-792, 1997.
- KOSSOFF, E. H.; DORWARD, J. L. The modified Atkins diet. **Epilepsia**, v. 49, p. 37-41, 2008.
- LENHART, S.; WORKMAN, J. T. **Optimal control applied to biological models**. CRC Press, 2007.
- LIBERZON, D. **Calculus of variations and optimal control theory: a concise introduction**. Princeton University Press, 2011.
- LIU, Y. et al. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. **Biomed J**, v. 36, n. 1, p. 9-15, 2013.
- LUAT, A. F.; COYLE, L.; KAMAT, D. The ketogenic diet: a practical guide for pediatricians. **Pediatric Annals**, v. 45, n. 12, p. e446-e450, 2016.
- LUKES, D. L. **Differential equations: classical to controlled**. Academic Press, 1982.
- MAK, S.; CHI, C.; WAN, C. Clinical experience of ketogenic diet on children with refractory epilepsy. **Taiwan Pediatric Association**, v. 40, n. 2, p. 97-100, 1999.
- MARTIN, N. A.; CRUZ-PACHECO, G.; MANCERA, P. F. A. Um modelo matemático de câncer com quimioterapia e imunoterapia. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**, v. 3, n. 1, 2015.
- MASKO, E. M. et al. Low-carbohydrate diets and prostate cancer: how low is “low enough”? **Cancer Prevention Research**, v. 3, n. 9, p. 1124-1131, 2010.

- MAURER, G. D. et al. Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: a rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy. **BMC Cancer**, v. 11, n. 1, p. 315, 2011.
- MAVROPOULOS, J. C. et al. The effects of varying dietary carbohydrate and fat content on survival in a murine LNCaP prostate cancer xenograft model. **Cancer Prevention Research**, v. 2, n. 6, p. 557-565, 2009.
- NEOPLASIA. **Mundo Educação**, 2020. Disponível em: < [https : //mundoeducacao.uol.com.br/doencas/neoplasia.htm](https://mundoeducacao.uol.com.br/doencas/neoplasia.htm) >. Acesso em 18 de maio de 2020.
- OKE, S. I.; MATADI, M. B.; XULU, S. S. Optimal control analysis of a mathematical model for breast cancer. **Mathematical and Computational Applications**, v. 23, n. 2, p. 21, 2018.
- O Que é Câncer? **INCA**, 2020. Disponível em: < [https : //www.inca.gov.br/o – que – e – cancer](https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer) >. Acesso em 18 de maio de 2020.
- OTTO, C. et al. Growth of human gastric cancer cells in nude mice is delayed by a ketogenic diet supplemented with omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. **BMC Cancer**, v. 8, n. 1, p. 1-12, 2008.
- PONTRYAGIN, L.S. et al. **The mathematical theory of optimal processes**. CRC Press, 1986.
- RATAJCZYK, E.; LEDZEWICZ, U.; SCHÄTTLER, H. Optimal control for a mathematical model of glioma treatment with oncolytic therapy and TNF- $\alpha$  inhibitors. **Journal of Optimization Theory and Applications**, v. 176, n. 2, p. 456-477, 2018.
- RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A; PINHO, S. T. R. Modelagem matemática em câncer e quimioterapia: uma introdução. **Notas em Matemática Aplicada**, e-ISSN, p. 2236-5915, 2011.
- SAMPAIO, L. P. B. Ketogenic diet for epilepsy treatment. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 74, n. 10, p. 842-848, 2016.
- SCHWARTZ, R. H. et al. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 31, n. 2, p. 145-151, 1989.
- SEYFRIED, T.N. et al. Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. **British Journal of Cancer**, v. 89, n. 7, p. 1375-1382, 2003.
- SHARMA, S.; SAMANTA, G. Analysis of the dynamics of a tumor-immune system with chemotherapy and quadratic optimal control. **Journal of Nonlinear Dynamics**, v. 2013, n.2, p.1-13, 2013.

- SHARMA, S.; SAMANTA, G. Analysis of the dynamics of a tumor-immune system with chemotherapy and immunotherapy and quadratic optimal control. **Differential Equations and Dynamical Systems**, v. 24, n.2, p.149-171, 2016.
- STAFFORD, P. et al. The ketogenic diet reverses gene expression patterns and reduces reactive oxygen species levels when used as an adjuvant therapy for glioma. **Nutrition & Metabolism**, v. 7, n. 1, p. 74, 2010.
- SWAN, G. W. Role of optimal control theory in cancer chemotherapy. **Mathematical Biosciences**, v. 101, n. 2, p. 237-284, 1990.
- TISDALE, M. J.; BRENNAN, R. A.; FEARON, K. C. Reduction of weight loss and tumour size in a cachexia model by a high fat diet. **British Journal of Cancer**, v. 56, n.1, p. 39-43, 1987.
- TRATAMENTO de Câncer. **INCA**, 2020. Disponível em: < [https : //www.inca.gov.br/tratamento/quimioterapia](https://www.inca.gov.br/tratamento/quimioterapia) >. Acesso em 18 de maio de 2020.
- VIDARTE, J. H. B. **Linearização suave de pontos fixos hiperbólicos**. 2010. 145 f. Dissertação (Pós Graduação-Mestrado em Matemática) - Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos.
- XAVIER, I. F. C. **Ketogenic diet as co-treatment of cancer patient**. 2020. 35 f. Revisão Temática-Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto, Porto.
- WEBER, D. D. et al. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? **Molecular Metabolism**, v. 33, p. 102-121, 2020.
- WILDER, R. M. The effects os ketonemia on the course of epilepsy. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 2, p.307-308, 1921.
- ZUCCOLI, G. et al. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: case report. **Nutrition & Metabolism**, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2010.