

UMA APLICAÇÃO DE SISTEMA IMPULSIVO AUTÔNOMO EM FARMACOLOGIA

AN APPLICATION OF AUTONOMOUS IMPULSIVE SYSTEM IN PHARMACOLOGY

Selma Helena de Jesus Nicola

Universidade Federal de São Carlos - UFSCar

selma.nicola@ufscar.br

Alan Moraes Donderi

E.M.E.F.M. Mário Borelli Thomaz

alandonderi@hotmail.com

Plácido Zoega Táboas

Universidade de São Paulo - USP

pztaboas@gmail.com

Comunicado por A. Viana

Resumo

As equações diferenciais impulsivas aparecem naturalmente para descrever diversos processos observados no mundo real. Neste artigo consideramos uma questão de natureza biológica. Precisamente, vamos estabelecer em teoria uma estratégia para se chegar a uma prescrição de uma droga. Utilizamos a conhecida Equação de Kruger-Thiemer para descrever a distribuição do medicamento, ministrado via oral, no organismo humano. Serão estabelecidas uma dose inicial, as doses regulares e sua periodicidade. Isto se segue a uma análise do modelo de Kruger-Thiemer aqui submetido a uma condição impulsiva de autossustentação. A prescrição é definida por uma solução periódica orbitalmente assintoticamente estável desse sistema, o que atribui confiabilidade ao tratamento estabelecido.

Palavras-chave: Equação de Kruger-Thiemer; Equações diferenciais, Sistemas impulsivos autônomos; Farmacologia.

Abstract

Impulsive differential equations appear naturally to describe various processes observed in the real world. In this article we consider a question of a biological nature. Precisely,

we are going to establish in theory a strategy to arrive at a prescription for a drug. We use the well-known Kruger-Thiemer equation to describe the distribution of the medicine, administered orally, in the human body. An initial dose, regular doses and their frequency will be established. This follows an analysis of the Kruger-Thiemer model here subjected to an impulsive self-sustaining condition. The prescription is defined by an asymptotically stable orbitally periodic solution of this system, which attributes reliability to the established treatment.

Keywords: Kruger-Thiemer equation; Differential equations, autonomous impulsive systems; Pharmacology.

1 Introdução

Um dos interesses no estudo de equações diferenciais é sua aplicação em questões de nosso cotidiano. Além disso, muitos processos evolutivos são caracterizados por perturbações de curta duração, podendo ser consideradas instantâneas, como um impulso. Um recurso matemático para o estudo deste assunto são as equações diferenciais impulsivas. Estas consistem de uma equação diferencial submetida a condições externas que definem descontinuidades de primeira espécie das soluções.

Vamos considerar uma questão de natureza biológica baseada no modelo de Kruger-Thiemer [2] para a distribuição de uma droga no corpo humano e incluir uma condição para obter um sistema impulsivo cuja aplicação pode ser a prescrição de um medicamento novo em um tratamento médico. Cada ingestão de droga corresponde a uma variação praticamente instantânea de seu teor em partes do organismo, o que pode ser interpretado como um impulso. Assim, é natural que a dinâmica da distribuição da droga no organismo seja modelada pela equação de Kruger-Thiemer submetida a uma condição de impulsos.

Um tratamento pode constituir-se simplesmente na prescrição de uma dose fixa e da periodicidade com que a medicação deve ser tomada. Neste caso os impulsos e os momentos de impulsos são previamente fixados, portanto esses sistemas não são autônomos, mesmo sendo autônoma a equação diferencial envolvida. Porém, tratando-se de um medicamento novo do qual se conhecem alguns parâmetros, como quantidades mínima e máxima convenientes e os ligados à absorção e à eliminação da droga pelo organismo, como definir uma prescrição adequada? Para responder a esta pergunta, consideramos então que os impulsos não ocorrem em tempos previamente definidos mas em instantes em que o estado atinge determinados valores críticos, veja [5] e [6]. Em geral, matematicamente, tais valores são definidos por alguma condição de natureza geométrica no espaço de fase. Desta forma, o sistema impulsivo como um todo é

autônomo e define um sistema dinâmico descontínuo no espaço de fase.

Parte deste artigo se encontra no Trabalho de Conclusão de Curso [7], onde não consta o estudo da estabilidade orbital assintótica condicional apresentada aqui.

2 Definições e notações

O par (f, F) , com $f: \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ de classe C^1 no conjunto aberto $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ e $F: M \rightarrow \mathbb{R}^n$ contínua num conjunto fechado $M \subset \Omega$, define um *Sistema Impulsivo Autônomo* representado por

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

$$z(t) \in M \Rightarrow z(t+) = F(z(t)), \quad (2.2)$$

ao qual estará eventualmente associada uma condição inicial

$$z(t_0) = z_0 \in \Omega. \quad (2.3)$$

Adotamos a seguinte definição de solução para (2.1),(2.2).

Definição 1. *Uma função $\phi: [t_0, t_0 + \tau) \rightarrow \mathbb{R}^n$, $t_0 \in \mathbb{R}$, $0 < \tau \leq \infty$, é solução do Sistema (2.1),(2.2) se valem as seguintes condições:*

1. $\phi(t-) = \phi(t)$, $t \in (t_0, t_0 + \tau)$,
2. ϕ satisfaz (2.1) em $(t, t + \epsilon_t)$ para $t \in [t_0, t_0 + \tau)$ e algum $\epsilon_t > 0$,
3. ϕ é contínua em t se $\phi(t) \notin M$ e $\phi(t+) = F(\phi(t))$ se $\phi(t) \in M$.

Usamos a notação $\phi(\cdot)$ para denotar soluções de (2.1),(2.2) e $z(\cdot)$ para soluções da equação diferencial ordinária (2.1). Se necessário especificar as condições iniciais escrevemos $\phi(\cdot; t_0, z_0)$ para a solução do sistema impulsivo e $z(\cdot; t_0, z_0)$ para o ordinário. No caso autônomo podemos fixar $t_0 = 0$ e escrever $\phi(\cdot; z_0)$ e $z(\cdot; z_0)$, respectivamente.

Supomos a seguinte hipótese, a qual é uma condição para que o sistema impulsivo autônomo (2.1),(2.2) seja um problema bem posto.

(BP) Para cada $a \in M \cap F(M)$, existe $\epsilon_a > 0$ tal que $M \cap z((0, \epsilon_a); a) = \emptyset$.

Exceto se $F(a) = a$ e $f(a) = 0$, caso em que aceitamos como solução $\phi(t; a) = a$, $t \in \mathbb{R}$.

Definição 2. *Diz-se que uma solução ϕ do sistema impulsivo (2.1),(2.2) é global se $\phi(t)$ existe para $t \in (-\infty, \infty)$.*

Definição 3. Dado $p \in \Omega$, seja $\phi(\cdot; p)$ uma solução do sistema (2.1),(2.2) no intervalo maximal $I = (\alpha, \omega)$. Uma órbita por p é $\gamma(p) = \phi(I; p)$. Se $\phi(\cdot; p)$ for uma solução global, diz-se que a órbita $\gamma(p) = \phi(\mathbb{R}; p)$ é global. Se uma solução $\phi(\cdot)$ do sistema (2.1),(2.2) existe num intervalo $I = (a, +\infty)$, ou $I = [a, +\infty)$, $p = \phi(\bar{t})$ para algum $\bar{t} \in I$, diz-se que $\gamma^+(p) = \phi(I)$ é uma semiórbita positiva por p . Uma semiórbita negativa $\gamma^-(p)$ é definida analogamente.

Definição 4. Diz-se que um conjunto $Q \subset \Omega$ é invariante se Q é uma reunião de órbitas globais.

A questão de obter condições necessárias para existência de soluções globais recai no problema de encontrar todos os conjuntos invariantes, uma vez que uma solução é global se e somente se estiver contida num conjunto invariante.

Vamos precisar de alguns conceitos relacionados a estabilidade. Uma δ -vizinhança de $A \subset \mathbb{R}^n$ é o conjunto $V_\delta(A) = \{x \in \mathbb{R}^n \mid \text{dist}(x, A) < \delta\}$, onde $\text{dist}(x, A) = \inf\{|x - a| : a \in A\}$. As definições abaixo encontram-se em [1].

Definição 5. Um conjunto invariante Q de (2.1) é estável se para todo $\epsilon > 0$ existe $\delta > 0$ tal que se $z_0 \in V_\delta(Q)$ então $z(t; z_0) \in V_\epsilon(Q)$, para todo $t > 0$. Se existe $b > 0$ tal que se $z_0 \in V_b(Q)$ então $\text{dist}(z(t; z_0), Q) \rightarrow 0$, com $t \rightarrow \infty$, diz-se que Q é assintoticamente estável.

Definição 6. Diz-se que uma solução periódica $z(t; z_0)$ de (2.1) é orbitalmente estável ou orbitalmente assintoticamente estável se sua órbita γ é estável ou assintoticamente estável como conjunto.

As mesmas definições valem para os sistemas com impulsos. O tipo de estabilidade mais apropriado para os sistemas impulsivos autônomos é o orbital. Se o interesse consistir em uma particular classe \mathcal{C} de soluções, convém considerar a estabilidade restrita a essa classe, isto é, a *estabilidade condicional em relação à classe \mathcal{C}* , segundo [3] ou [4].

Definição 7. Seja \mathcal{C} uma classe de soluções do sistema (2.1),(2.2). Diz-se que um conjunto $Q \subset \mathbb{R}^n$ invariante para (2.1),(2.2) é condicionalmente estável em relação à classe \mathcal{C} se, dado $\epsilon > 0$, existe $\delta = \delta(\epsilon) > 0$ tal que se $z_0 \in V_\delta(Q)$ e $\phi(\cdot; z_0) \in \mathcal{C}$, então $\phi(t; z_0) \in V_\epsilon(Q)$, para todo t . Se existe $b > 0$ tal que $z_0 \in V_b(Q)$ e $\phi(\cdot; z_0) \in \mathcal{C}$ implicam $\text{dist}(\phi(t; z_0), Q) \rightarrow 0$, com $t \rightarrow \infty$, diz-se que Q é condicionalmente assintoticamente estável em relação à classe \mathcal{C} .

3 Distribuição de droga num organismo

Os modelos matemáticos são abstrações de problemas concretos e hipóteses simplificadoras são adotadas para facilitar a abordagem. O modelo proposto por Kruger-Thiemer considera que, para o uso de uma droga, o organismo pode ser representado como dois compartimentos que se interagem, o *trato gastrintestinal* e o *sistema circulatório*. É assumido que a droga é administrada via oral e primeiramente dissolvida no trato gastrintestinal. A droga é então absorvida pelo sistema circulatório e finalmente eliminada pelos rins.

Indicamos com x a quantidade de droga no trato gastrintestinal e com y sua quantidade no sistema circulatório. Sejam k_1 a taxa de absorção da droga pelo sistema circulatório e k_2 a taxa de sua eliminação pelos rins. Admitimos $k_1 > k_2 > 0$, embora esta hipótese não seja essencial. Nestas condições, a evolução das quantidades x e y com o passar do tempo obedece ao sistema linear ordinário autônomo no plano xy conhecido como Sistema de Kruger-Thiemer,

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -k_1x, \\ \dot{y} &= k_1x - k_2y.\end{aligned}$$

Para uma nova escala do tempo $\hat{t} = k_1t$, com $' = d/d\hat{t}$, temos

$$\begin{aligned}x'(\hat{t}) &= -x(\hat{t}), \\ y'(\hat{t}) &= x(\hat{t}) - \frac{k_2}{k_1}y(\hat{t}).\end{aligned}$$

Assim, retomando a notação t para o tempo, de agora em diante nos referimos ao Sistema de Kruger-Thiemer como

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -x, \\ \dot{y} &= x - \alpha y,\end{aligned}\tag{3.1}$$

que é um sistema a um parâmetro $\alpha = k_2/k_1 < 1$.

Para $z = (x, y) \in \mathbb{R}^2$, (3.1) é um sistema linear $\dot{z} = Az$ onde

$$A = \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ 1 & -\alpha \end{pmatrix}.$$

Como A tem autovalores reais distintos, $\lambda_1 = -1$ e $\lambda_2 = -\alpha$, a origem é um *nó estável*, veja [1], por exemplo. Fixando respectivamente dois autovetores, $v_1 = (1 - \alpha, -1)$ e $v_2 = (0, 1)$, a solução geral de (3.1) é

$$z(t) = a e^{-t}v_1 + b e^{-\alpha t}v_2, \quad a, b \in \mathbb{R}.\tag{3.2}$$

Sendo x e y quantidades de uma droga, vamos focalizar o quadrante $Q^+ : x, y \geq 0$, que é positivamente invariante, pois como $\partial Q^+ : x, y \geq 0, xy = 0$, temos $Q^+ = \bigcup_{p \in \partial Q^+} \gamma^+(p)$, onde $\gamma^+(p) = z([0, \infty); p)$ é a semiórbita passando por p . Para $ab \neq 0$, segue de (3.2) que o vetor tangente à órbita tende a se tornar paralelo a v_1 , com $t \rightarrow -\infty$, e a v_2 , com $t \rightarrow \infty$. A Figura 1 mostra o aspecto do retrato de fase de (3.1) enfatizando o quadrante Q^+ .

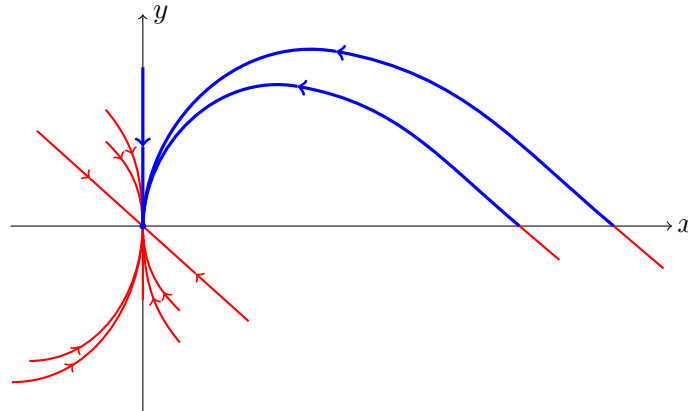


Figura 1: Retrato de fase do Sistema de Kruger-Thiemer.

4 A prescrição de um novo medicamento

Vamos estudar um sistema impulsivo *autônomo* onde a equação diferencial é a de Kruger-Thiemer (3.1) e os impulsos são definidos levando em conta que existem um mínimo ℓ e um máximo L tolerável para a quantidade de droga na corrente sanguínea, para eficiência do tratamento e segurança do paciente. Supomos que a droga não é preexistente no organismo e vamos determinar uma prescrição estabelecendo o período e o tamanho das doses.

Se, no início, o organismo é livre da droga e o tratamento médico começa com uma dose d_0 , então a condição inicial é dada por

$$z(0) = (x(0), y(0)) = (d_0, 0). \quad (4.1)$$

Se uma dose d_0 da droga é ingerida, a evolução de sua quantidade no organismo é dada em (3.2), $z(t; (d_0, 0)) = z_{d_0}(t)$, $t \geq 0$, com a condição inicial $z_{d_0}(0) = av_1 + bv_2 =$

$(d_0, 0)$. Logo $a = b = d_0(1 - \alpha)^{-1}$, ou seja,

$$\begin{aligned} z_{d_0}(t) &= (x_{d_0}(t), y_{d_0}(t)) = d_0(1 - \alpha)^{-1} [e^{-t}(1 - \alpha, -1) + e^{-\alpha t}(0, 1)] \\ &= d_0 \left(e^{-t}, \frac{e^{-\alpha t} - e^{-t}}{1 - \alpha} \right). \end{aligned}$$

Podemos determinar o instante \bar{t} quando o nível y_{d_0} de droga na corrente sanguínea é máximo. Neste instante o vetor tangente à órbita $\gamma = z_{d_0}(\mathbb{R})$ é horizontal e, por (3.1), $z_{d_0}(\bar{t})$ pertence à reta $x = \alpha y$ e, portanto,

$$(1 - \alpha)e^{-\bar{t}} = \alpha \left(e^{-\alpha \bar{t}} - e^{-\bar{t}} \right).$$

Logo

$$\bar{t} = \frac{\ln \alpha}{\alpha - 1}.$$

Observamos que \bar{t} não depende de d_0 e $z_{d_0}(\bar{t}) = (x_{d_0}(\bar{t}), y_{d_0}(\bar{t})) = (d_0 \alpha^{\frac{1}{1-\alpha}}, d_0 \alpha^{\frac{\alpha}{1-\alpha}})$.

Não conhecendo *a priori* os horários para a ingestão das doses da droga, estas devem ser tomadas quando um monitoramento indicar que sua concentração no sangue tenha atingido o nível mínimo ℓ recomendado.

Se a dose inicial d_0 não for muito pequena, a solução $z_{d_0}(t)$ cruza a reta $y = \ell$ num instante $\tau > \bar{t}$ no sentido descendente, isto é, $y_{d_0}(\tau) = \ell$ e $y_{d_0}(t) < \ell$ para $t > \tau$. Assim τ é um instante crítico, a partir de quando a droga no sangue fica abaixo do nível mínimo previsto. Portanto uma dose deve ser tomada nesse instante, o que sugere modelar um tratamento pelo sistema impulsivo autônomo abaixo para algum $d > 0$.

Sejam $M = \{(x, \ell) \mid 0 \leq x \leq \ell\alpha\}$, $d > 0$ constante, $F(x, y) = (x + d, y)$ e

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -x, \\ \dot{y} &= x - \alpha y, \end{aligned} \tag{4.2}$$

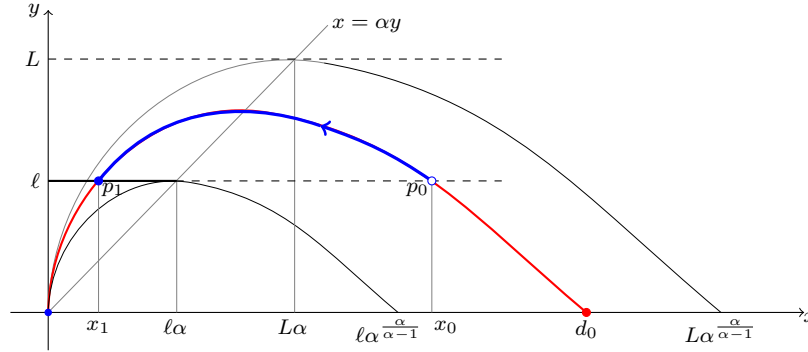
$$(x(t), y(t)) \in M \quad \Rightarrow \quad (x(t+), y(t+)) = F(x(t), y(t)). \tag{4.3}$$

Como a quantidade de medicamento no sistema circulatório deve satisfazer, após a segunda dose,

$$\ell < y(t) < L, \quad t \in [\tau, T],$$

T a duração do tratamento, para determinar a dose inicial d_0 impomos $\ell < y(\bar{t}) < L$, $\bar{t} = \frac{\ln \alpha}{\alpha - 1}$, ou seja,

$$\ell \alpha^{\frac{\alpha}{\alpha-1}} < d_0 < L \alpha^{\frac{\alpha}{\alpha-1}}.$$


 Figura 2: Órbita $\gamma(p_1) = \phi(\mathbb{R}; p_1)$.

Observe que, tomando $d_0 = \ell \alpha^{\frac{\alpha}{\alpha-1}}$, a órbita $z_{d_0}(t)$ tangencia a reta $y = \ell$ no ponto $(\ell \alpha, \ell)$, pois $x(\bar{t}) = d_0 \alpha^{\frac{1}{1-\alpha}} = \ell \alpha$. Analogamente, tomando $d_0 = L \alpha^{\frac{\alpha}{\alpha-1}}$, a órbita $z_{d_0}(t)$ tangencia a reta $y = L$ no ponto $(L \alpha, L)$, veja Figura 2.

Fixado $d_0 \in (\ell \alpha^{\frac{\alpha}{\alpha-1}}, L \alpha^{\frac{\alpha}{\alpha-1}})$, a solução $z_{d_0}(t) = (x_{d_0}(t), y_{d_0}(t))$ cruza a reta $y = \ell$ num instante t_0 , anterior a \bar{t} , e no primeiro instante de impulso $t_1 > \bar{t}$. Denotamos

$$p_0 = z_{d_0}(t_0) = (x_0, \ell) \text{ e } p_1 = z_{d_0}(t_1) = (x_1, \ell) \in M,$$

como se vê na Figura 2. Definimos o impulso, que será a dose regular, por $d = x_0 - x_1$ para que a solução $\phi(\cdot; p_1)$ de (4.2),(4.3) possa ser continuada a \mathbb{R} periodicamente, sendo $\gamma(p_1) = \phi(\mathbb{R}; p_1)$ um ciclo simples.

Fixada a dose inicial d_0 , os parâmetros que estabelecem a prescrição são: a dose regular $d = x_0 - x_1$, o instante t_1 da primeira dose regular e o período $t_1 - t_0$. Já que a equação (4.2) é linear, esses números podem ser efetivamente calculados. Para isso, podemos observar que a semiórbita positiva $\gamma^+((d_0, 0))$ de (4.2) pode ser parametrizada pela solução $y(x) = y(x; (d_0, 0))$, $x \in (0, d_0]$, da equação escalar

$$y' - (\alpha/x)y + 1 = 0, \quad ' = d/dx. \quad (4.4)$$

Tomando $x^{-\alpha}$ como fator integrante, temos

$$(1 - \alpha)y(x) = d_0^{1-\alpha}x^\alpha - x, \quad 0 < x \leq d_0.$$

Desta forma os valores $x_0 > x_1$ que definem a dose d , veja a Figura 2, são duas raízes de uma equação transcendente,

$$(1 - \alpha)\ell = d_0^{1-\alpha}x^\alpha - x. \quad (4.5)$$

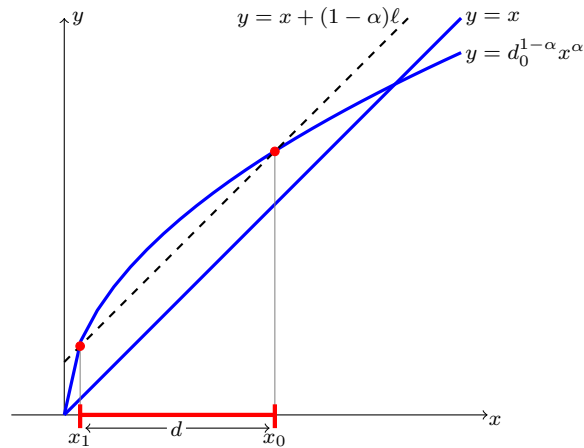


Figura 3: A dose regular d .

Pela primeira equação do sistema impulsivo, os dois primeiros instantes, t_0 e t_1 , em que a solução z_{d_0} cruza a reta $y = \ell$ devem satisfazer $x_0 = d_0 e^{-t_0}$ e $x_1 = d_0 e^{-t_1}$. Assim $t_i = \ln d_0 - \ln x_i$, $i = 0, 1$. O intervalo de tempo entre as doses regulares é o período $t_1 - t_0 = \ln x_0 - \ln x_1$.

Os dados experimentais podem ser números racionais, o que facilita os cálculos. Existem métodos numéricos para obtenção de x_0, x_1, t_0 e t_1 em função de α, ℓ e d_0 . A Figura 3 dá uma visão geométrica para x_0 e x_1 .

O argumento que nos permite garantir a existência de solução periódica para o sistema impulsivo depende essencialmente do fato de em algum instante de impulso uma condição inicial se repetir. Como o sistema é autônomo, isto acarreta que a evolução de t_0 a t_1 se repete de t_1 a t_2 e assim por diante.

Observação 1. *Dada a arbitrariedade da dose inicial d_0 entre os valores $\ell \alpha^{\frac{\alpha}{\alpha-1}}$ e $L \alpha^{\frac{\alpha}{\alpha-1}}$, a argumentação acima garante, na verdade, a existência de um continuum $\{\phi_{d_0}(\cdot; p_1)\}_{d_0 \in (\ell \alpha^{\frac{\alpha}{\alpha-1}}, L \alpha^{\frac{\alpha}{\alpha-1}})}$ de soluções periódicas.*

O ideal seria que a dose inicial d_0 não ficasse próxima de $\ell \alpha^{\frac{\alpha}{\alpha-1}}$, pois os intervalos para ingestão do medicamento seriam muito pequenos, e nem próxima de $L \alpha^{\frac{\alpha}{\alpha-1}}$, para maior segurança do paciente.

5 Estabilidade orbital assintótica condicional

Com argumentos fortemente apoiados na Figura 4, vamos mostrar que a solução periódica $\phi(\cdot; p_1)$ do sistema (4.2),(4.3) é condicionalmente orbitalmente assintoticamente estável com relação à classe \mathcal{C} de todas as soluções que sofrem impulso. Este fato atribui confiabilidade ao tratamento estabelecido na seção anterior.

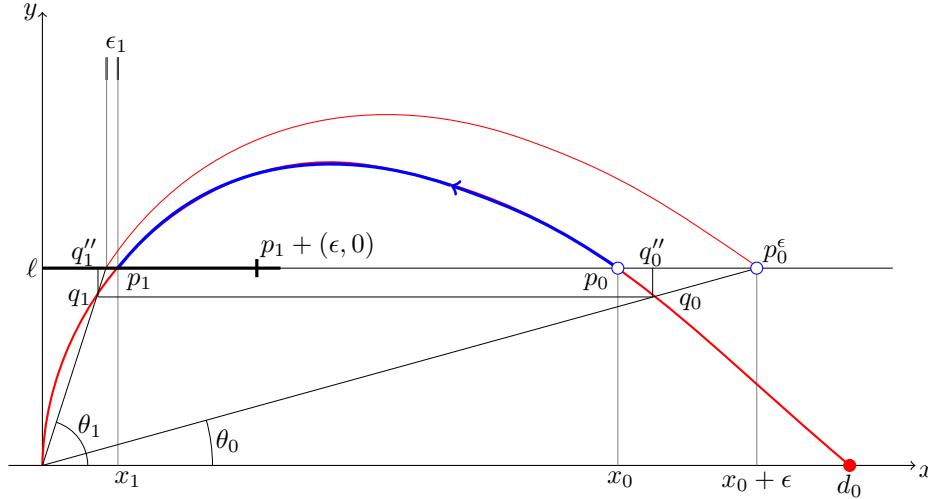


Figura 4: Estabilidade orbital assintótica condicional de $\phi(\cdot; p_1)$.

Dada uma vizinhança \tilde{V} da órbita $\gamma(p_1)$, seja $V = \tilde{V} \cap M$ vizinhança do ponto p_1 em M e definamos uma aplicação de retorno R em V . Para um ponto qualquer $p_1 + (\epsilon, 0)$ pertencente à vizinhança V , note que a solução $\phi(\cdot; p_1 + (\epsilon, 0))$ satisfaz $\phi(0+; p_1 + (\epsilon, 0)) = p_0^\epsilon$, onde $p_0^\epsilon = F(p_1 + (\epsilon, 0)) = p_1 + (\epsilon + d, 0)$. Se $p_1 + (\epsilon_1, 0) = \phi(\hat{t}; p_1 + (\epsilon, 0))$, onde $\hat{t} > 0$ é o menor instante positivo com esta propriedade, pomos $R(p_1 + (\epsilon, 0)) = p_1 + (\epsilon_1, 0)$. Os números ϵ e ϵ_1 têm sinais opostos.

Vamos considerar $\epsilon > 0$, já que a prova no caso $\epsilon < 0$ pode ser feita na mesma linha, com adaptações óbvias.

Por linearidade, o arco $z(t; p_0^\epsilon)$, com $0 \leq t \leq \hat{t}$ é um múltiplo $\lambda > 1$ de um arco da solução $z_{d_0}(t)$, $\tau \leq t \leq \tau + \hat{t}$ para algum τ , $0 < \tau < t_0$, onde $q_1' := z(\hat{t}; p_0^\epsilon) = p_1 + (\epsilon_1, 0) \in V$. Precisamente, $z(t; p_0^\epsilon) = \lambda z_{d_0}(\tau + t)$, $0 \leq t \leq \hat{t}$, de forma que $q_0 = z_{d_0}(\tau)$ e $q_1 = z_{d_0}(\tau + \hat{t})$, então $p_0^\epsilon = \lambda q_0$, $q_1' = p_1 + (\epsilon_1, 0) = \lambda q_1$ e, por conseguinte, o segmento $q_0 q_1$ é paralelo à reta $y = \ell$, de acordo com a Figura 4.

Sejam q_0'' e q_1'' as projeções ortogonais de q_0 e q_1 sobre a reta $y = \ell$, respectivamente. Os triângulos retângulos $q_1 q_1'' p_1$ e $q_0 q_0'' p_0^\epsilon$ têm os catetos $q_0'' p_0^\epsilon$ e $q_1'' p_1$ apoiados na reta $y = \ell$ e os catetos $q_0 q_0''$ e $q_1 q_1''$ congruentes. Observando que o ângulo θ_1 é maior que θ_0

e comparando esses triângulos, é imediato que

$$|\epsilon_1| = \overline{q'_1 p_1} < \overline{q''_1 p_1} < \overline{q''_0 p_0^\epsilon} < \overline{p_0 p_0^\epsilon} = \epsilon.$$

Denotando $R^n(p_1 + (\epsilon_{n-1}, 0)) = p_1 + (\epsilon_n, 0)$, $(\epsilon_0 = \epsilon)$, $n = 1, 2, \dots$, sucessivas aplicações dos argumentos acima implicam $\epsilon_n \rightarrow 0$ com $n \rightarrow \infty$, o que leva à estabilidade orbital assintótica condicional relativa à classe \mathcal{C} de $\gamma(p_1) = \phi(\mathbb{R}; p_1)$.

6 Considerações Finais

Em um laboratório são feitos extensos testes para definir os teores mínimo e máximo na corrente sanguínea, para eficácia do novo medicamento e segurança do paciente, e também analisar propriedades farmacocinéticas, isto é, como o medicamento é absorvido, distribuído e excretado pelo organismo.

O sistema (4.2),(4.3) envolve estes parâmetros, isto é, as taxas de absorção e eliminação e os teores mínimo e máximo do medicamento no sangue. A condição de autossustentação (4.3) representa a ministração de doses, via oral, do novo medicamento. A cada dose inicial d_0 em um determinado intervalo aberto corresponde uma solução periódica de (4.2),(4.3), a qual define uma prescrição que poderia constar da bula do novo medicamento.

O resultado mais relevante é que estas soluções periódicas são orbitalmente assintoticamente estáveis. Este fato garante confiabilidade à prescrição, ou seja, pequenos desvios inevitáveis na ministração das doses tendem a não se propagar durante o tratamento, mesmo em casos de medicações de uso contínuo.

Assim, determinamos uma infinidade de soluções periódicas do sistema (4.2),(4.3), cada uma correspondendo a uma possível prescrição, à qual fica associada um sistema com impulsos pré-fixados. A simplicidade deste sistema convém aos pacientes e aos profissionais da saúde envolvidos.

Referências

- [1] Hale, Jack K. *Ordinary differential equations*. Second edition, Robert E. Krieger Publishing Co., Inc. , Huntington, NY , 1980. xvi +361 pp.
- [2] Kruger-Thiemer, Ekkehard. Formal theory of drug dosage regimens. I. *Journal of Theoretical Biology* **13** 1966, 212-235.
- [3] Lefschetz, Salomão. *Differential equations; geometry theory*. Dover Publications, Inc. , Nova York , 1977. x +390 pp.

- [4] Massera, José L. On Liapunoff's conditions of stability. *Annals of Mathematics* **50** 1949, no. 3, 705-721.
- [5] Myshkis, Anatoly D. Auto-oscillations in continuous systems with impulsive self-support. *Resenhas IME-USP* **13** 1997, no. 1, 93-106.
- [6] Myshkis, Anatoly D. *On autonomous self-supporting impulsive-continuous system*. World Scientific Publishing Co., Inc. , River Edge, NJ, **4** 1995, 541-548.
- [7] Donderi, Alan M. *Sistemas Impulsivos e uma Questão de Farmacologia*. Trabalho de Conclusão de Curso, Licenciatura em Matemática, Universidade Federal de São Carlos, 2017.

Recebido em 15 de Setembro de 2024
Revisado em 24 de Setembro de 2025
Aceito em 05 de Dezembro de 2025