

# Sobre a Controlabilidade Local para Sistemas de Competição Interespecíficas

Francis F. C. Puma<sup>1</sup>  
UFSC, Blumenau, SC

**Resumo.** Aplicamos as ferramentas da Teoria de Controlabilidade matemática para sistemas de equações diferenciais, que descreve a dinâmica de duas populações sujeitas a relações biológicas interespecíficas (predação ou de competição) e a perturbações externas (controle). Utilizou-se do método de aproximação em torno de pontos de equilíbrio para estudar a controlabilidade local de tais sistemas. Realizamos uma análise para determinar se **Modelos tipo Lotka-Volterra** e **Modelos de competição aplicadas a Câncer**, apresentam a propriedade de controlabilidade local, o que é garantido para determinados pontos de equilíbrio. Tal propriedade consiste em garantir a existência de um controle de tal forma que a solução do problema satisfaz que  $x(\tau) = x_1$  para cada par  $\{x_0, x_1\}$  numa vizinhança de algum ponto de equilíbrio do sistema. Aqui,  $x(t)$  denota o vetor que representa as populações num tempo  $t > 0$  e  $x_0$  denota o vetor das populações iniciais.

**Palavras-chave.** Modelagem Matemática. Controlabilidade. Modelo de Lotka-Volterra.

## 1 Introdução

O presente trabalho elucidar como ferramentas matemáticas da Teoria de Controle, que surgem no contexto da engenharia de controle, podem ser aplicadas em áreas como a biologia, em especial, em **modelos de competição tipo Lotka-Volterra**. Acreditamos que a aplicação dessas ferramentas na biologia fornece novas perspectivas de intervenção nos modelos, visando resolver problemas já colocados em discussão e eventualmente com outras propostas de solução. Para esse estudo, [1], [6], [3], [4] e [8] foram as principais referências utilizadas. As equações de **Lotka-Volterra** modela um tipo de **relação interespecífica**, onde o desenvolvimento da espécie denominada "predadora" depende fundamentalmente da espécie denominada "presa" da qual se alimenta. No entanto as presas competem pelos recursos ou espaço. Esse último tipo de relação entre as presas é chamada de **relação intraespecífica**.

Consideramos outro exemplo, o modelamento do câncer, que ainda traz muitos desafios desde o ponto de vista da matemática, mesmo em âmbito mais elementar. Assim, na nossa abordagem a denominaremos **dinâmica tumoral** para discorrer sobre o crescimento e tratamento de tumores (controle). Embora esta visão possa parecer superficial, elucidar aplicações importantes do ponto de vista da **Análise Matemática Aplicada**.

A dinâmica tumoral considera fatores como crescimento das populações celulares e interações com o ambiente circundante [7], [3]. Para o funcionamento ideal do corpo humano, são necessárias diversas estruturas para realizar funções como obtenção de energia, nutrição e reprodução. Exemplos primordiais são as **células saudáveis ou normais**, que coexistem em perfeita harmonia, realizando divisões celulares para repor células velhas e regenerar tecidos danificados.

Um dos meios para que ocorra a divisão celular é a mitose [7], onde uma célula (chamada célula-mãe) é capaz de gerar outras duas (as filhas) que são geneticamente idênticas à ela. A fim

---

<sup>1</sup>francis.cordova@ufsc.br

de que se mantenha o padrão saudável das células, existem estímulos reguladores que restringem a mitose em caso de alteração do DNA<sup>2</sup>, evitando com que ocorram mutações genéticas.

No entanto, esse processo nem sempre têm êxito, e com essa falha são geradas as células geneticamente modificadas, que podem progredir para **células tumorais ou anormais**, também capazes de realizar a mitose. Mesmo assim, se o organismo for capaz de reprimir a proliferação celular e reparar o dano causado ao genoma, a origem de células tumorais pode ser interrompida nas etapas de multiplicação celular. Com efeito, caso ocorram falhas nos estímulos reguladores e as células anormais continuem se multiplicando, então serão capazes de se propagar e ocasionar no aumento do volume de tecidos, manifestação conhecida como **tumor** ou **neoplasia**. O **câncer** é caracterizado pelo crescimento descontrolado de células que podem ou não se espalhar por outros órgãos ou tecidos. Uma das mais preocupantes adversidades do câncer é a formação de **metástases**, constituindo novos tumores a partir de outro, mas sem continuidade física entre os sítios tumorais. Nesse sentido os tratamentos (cirurgia, quimioterapia, etc.) podem ser modelados como uma perturbação externa, **controle**, na dinâmica tumoral afim de controlar as células anormais.

### 1.1 Equação diferencial do modelo Lotka Volterra

Considerando  $x_1(t)$  como a quantidade de uma população de presas e  $x_2(t)$  a quantidade de uma população de predadores estabeleceremos o sistema que modela a interação entre as espécies. Sendo  $\alpha > 0$  a taxa de crescimento da presa (dada naturalmente pelo nascimento de novos indivíduos) e  $\mu > 0$  o parâmetro de interação entre as espécies de presa e predador, considerando a hipótese de que o meio condiciona à população de presas para um crescimento logístico, com constante de suporte  $k_1$ , temos que:

$$\text{taxa de crescimento logístico específico das presas : } \frac{x_1'}{x_1} = \alpha \left( 1 - \frac{x_1}{k_1} \right) - \mu x_2,$$

Já no caso do predador, podemos fazer uma construção análoga, no entanto, deve-se vislumbrar que, em um ambiente sem alimento (presa), a população de predadores tenderá a decair de modo exponencial, ou seja, com uma taxa de decaimento  $-\beta < 0$ . Porém, devemos nos lembrar que a existência de presas proporciona o crescimento do número de predadores. Logo, sendo  $\delta > 0$  o parâmetro de interação entre as espécies, obtemos:

$$\text{Taxa de crescimento específico de predadores : } \frac{x_2'}{x_2} = -\beta + \delta x_1.$$

Consideraremos uma situação hipotética, na qual será necessário controlar uma das populações. Assim, o modelo de Lotka-Volterra com controle  $u(\cdot)$  é dado por:

$$\begin{cases} x_1'(t) &= \alpha x_1 \left( 1 - \frac{x_1}{k_1} \right) - \mu x_2 x_1 - u \\ x_2'(t) &= -\beta x_2 + \delta x_1 x_2 \\ x_1(0) &= x_{1,0} \\ x_2(0) &= x_{2,0}. \end{cases} \quad (1)$$

em que,  $x_{1,0}$  e  $x_{2,0}$  são as populações iniciais das presas e predadores, correspondentemente.

### 1.2 Equação diferencial do modelo de crescimento tumoral

Consideramos o modelo desenvolvido por Robert Gatenby [2], este modelo é baseado na competição de células normais e células tumorais, isto é, competidoras pelo espaço e outros recursos em

<sup>2</sup>Ácido Desoxirribonucleico, capaz de armazenar informações genéticas.

algum volume do tecido dentro de um órgão. Nesta análise, a heterogeneidade de células tumorais e os tipos de células normais no tecido normal são simplificados supondo uma dominância normal  $x_1$  e uma população tumoral  $x_2$  existentes em um dado tempo. Aqui, consideramos  $\alpha$  e  $\beta$  como as constantes de crescimento das células  $x_1$  e  $x_2$  respectivamente e os parâmetros  $a_{12}$  e  $a_{21}$  representam os coeficientes de competição interespecífica. Adicionalmente, consideramos um controle  $u(\cdot)$  que afeta negativamente a ambas populações de células (por exemplo quimioterapia) com as taxas  $0 < \mu_1 < \mu_2$ , para obter o seguinte modelo

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) &= \alpha x_1 (1 - a_{12}x_1x_2) - \mu_1 x_1 u \\ \dot{x}_2(t) &= \beta x_2 (1 - a_{21}x_1x_2) - \mu_2 x_2 u \\ x_1(0) &= x_{1,0} \\ x_2(0) &= x_{2,0}. \end{cases} \quad (2)$$

**Observação 1.1.**

- *Veja que, quando  $a_{12} = a_{21} = 0$  o sistema é desacoplado e obtemos duas equações que modelam o crescimento para cada tipo de célula  $x_1$  e  $x_2$ .*
- *Denotando por  $(\cdot)'$  a transposta de uma matriz ou vetor,  $x = (x_1, x_2)'$  e  $x_0 = (x_{1,0}, x_{2,0})'$ , as equações (1) e (2) podem ser reescritas como*

$$\dot{x} = f(x) - g(x)u, \quad x(0) = x_0 \quad (3)$$

Onde  $g(x) = (1, 0)'$  na equação (1) e  $g(x) = (\mu_1 x_1, \mu_2 x_2)'$  na equação (2)

## 2 O Problema de Controle

Sejam  $\tau \in \mathbb{R}^+$ ,  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $f(x)$  e  $g(x)$  campos vetoriais de classe  $C^1$  definidos num subconjunto aberto  $\mathcal{V}$  de  $\mathbb{R}^n$ . O Problema de Controle consiste em determinar se uma solução do sistema

$$x' = f(x) - g(x)u, \quad x(0) = a \quad (4)$$

pode alcançar um resultado almejado  $b = x(\tau)$ , por meio da inclusão do controle  $u : [0, \tau] \rightarrow \mathbb{R}$  mensurável e essencialmente limitado em  $[0, \tau]$ . Isto é,

$$u \in L^\infty([0, \tau]; \mathbb{R}) := \{w : [0, \tau] \rightarrow \mathbb{R} \mid w \text{ é mensurável e essencialmente limitado}\}.$$

É conhecido que,  $L^\infty([0, \tau]; \mathbb{R})$  é um espaço de Banach com a norma do supremo essencial:

$$\|w\|_\infty := \text{ess sup } \{|w(t)| ; t \in [0, \tau]\}. \quad (5)$$

Para estabelecer a definição de controlabilidade consideramos a notação:  $f(x) - g(x)u = F(x, u)$ .  $F(\cdot, \cdot)$  é um campo vetorial definido num subconjunto de  $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}$  e a partir de agora consideraremos o **Sistema de Controle**:

$$x' = F(x, u). \quad (6)$$

A controlabilidade de (6) será estudada por meio de uma **Função de Transição**  $\mathcal{F}$ , com domínio  $\mathcal{D} \subset \mathbb{R}^n \times L^\infty([0, \tau]; \mathbb{R})$ ,

$$\mathcal{F} : \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n : (a, u) \mapsto (a, x(\tau)). \quad (7)$$

A função  $\mathcal{F}$  retorna o estado final  $x(\tau)$ , dado um estado inicial  $a = x(0)$  e um controle  $u \in L^\infty([0, \tau]; \mathbb{R})$  em que,  $x(\cdot)$  é um caminho diferenciável que satisfaz a equação (6). No caso em que  $F(x, u)$  for um **campo linear de vetores**, isto é

$$F(x, u) = Ax - Bu$$

usamos a definição que segue:

**Definição 2.1** (Sistema Linear Controlável). *Sejam  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  e  $B \in \mathbb{R}^{n \times 1}$  matrizes de constantes. O Sistema  $\dot{x} = Ax - Bu$  é dito **Controlável**, se  $\mathcal{F} : \mathbb{R}^n \times L^\infty([0, \tau]; \mathbb{R}) \rightarrow \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n$  for sobrejetiva.*

Existe um resultado que caracteriza a controlabilidade no contexto linear, conhecida como o Teorema de Kalman [4], [5]. Tal teorema afirma que o **Teste de Kalman**,

$$\text{rank} [B \ AB \ A^2B \ \dots \ A^{n-1}B] = n, \tag{8}$$

é uma condição necessária e suficiente para o sistema  $\dot{x} = Ax - Bu$  ser controlável. A seguir apresentamos o Teorema de Boa colocação para sistemas de controle não lineares.

**Teorema 2.1.** <sup>3</sup> *Sejam  $\tau \in \mathbb{R}^+$ ,  $\mathcal{V}$  um subconjunto aberto de  $\mathbb{R}^n$  e  $\dot{x} = F(x, u)$  um Sistema de Controle satisfazendo as hipóteses (H1)-(H2):*

*H1)  $F(\cdot, u)$  é de classe  $C^1$  em  $\mathcal{V}$ , para cada  $u \in \mathbb{R}$ ;*

*H2)  $F(\cdot, \cdot)$  e  $\frac{\partial F}{\partial x}(\cdot, \cdot)$  são de classe  $C^0$  em  $\mathcal{V} \times \mathbb{R}$ .*

*Então, para toda função  $w \in L^\infty([0, \tau]; \mathbb{R}^m)$  e todo  $x_0 \in \mathcal{V}$ , existe um subintervalo não vazio  $J \subset [0, \tau]$ ,  $0 \in J$ , e existe  $\xi : [0, \tau] \rightarrow \mathbb{R}^n$  uma solução de*

$$\xi'(t) = F(\xi(t), w(t)), \quad t \in J, \tag{9}$$

$$\xi(0) = x_0. \tag{10}$$

*Além disso, a solução é maximal e única, isto é, se*

$$\varepsilon : J' \rightarrow \mathcal{V}$$

*é outra solução de (9)-(10), definida num subintervalo  $J' \subset [0, \tau]$ , então necessariamente*

$$J' \subset J \text{ e } \xi = \varepsilon \text{ em } J'.$$

**Definição 2.2** (Controle Admissível). *Sejam  $\tau \in \mathbb{R}^+$ ,  $w$ ,  $x_0$  e  $J$  nas condições do Teorema 2.1. Se  $J = [0, \tau]$ , então  $w$  é chamado de **controle admissível** para  $x_0$ .*

Observe que se  $f, g \in C^1$ , então  $F(x, u) = f(x) - g(x)u$  satisfaz as hipóteses (H1)-(H2). Além disso, as derivadas parciais são dadas por:

$$\frac{\partial F}{\partial x} = \left[ \frac{df}{dx} \right] - u \left[ \frac{dg}{dx} \right] \text{ e } \frac{\partial F}{\partial u} = -g(x).$$

Logo é fácil verificar que a diferencial  $dF[\cdot, \cdot]$  é definida como:

$$dF[\cdot, \cdot] : \mathcal{V} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathcal{L}(\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}; \mathbb{R}^n)$$

$$(x, u) \mapsto dF[x, u]$$

em que,

$$dF[x, u] \cdot (\lambda, \mu) = \left[ \frac{df}{dx}(x) + u \frac{dg}{dx} \right] \lambda - g(x)\mu, \quad \forall (\lambda, \mu) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}.$$

<sup>3</sup>Para a demonstração, ver [8].

**Definição 2.3** (Solução de Equilíbrio). *Sejam  $\mathcal{V}$  um subconjunto aberto do  $\mathbb{R}^n$  e  $f, g : \mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^n$ . Um **Ponto de Equilíbrio** ou **Solução de Equilíbrio** do sistema*

$$\dot{x} = f(x) - g(x)u \tag{11}$$

é um par  $(x^*, u^*) \in \mathcal{V} \times \mathbb{R}$  tal que

$$f(x^*) - g(x^*)u^* = 0.$$

**Definição 2.4** (Controlabilidade Local). *Dizemos que o sistema (11) é **Localmente Controlável** em torno a  $(x^*, u^*)$  (ponto de equilíbrio) se para todo  $\tau > 0$ , existe  $\delta > 0$  com a seguinte propriedade:  $\forall a, b \in \{x \in \mathbb{R}^n ; \|x - x^*\| < \delta\}$ , existe  $u \in L^\infty([0, \tau]; \mathbb{R})$  tal que  $\|u(t) - u^*\| < \tau, \forall t \in [0, \tau]$  e*

$$\dot{x} = f(x) - g(x)u(t), x(0) = a \implies x(\tau) = b.$$

De acordo com Coron [1] a caracterização da controlabilidade local é um problema aberto para sistemas de controle gerais. No entanto, há ferramentas poderosas que garantem condições suficientes, O Teorema 2.2<sup>4</sup> mostra que, se um sistema de controle linearizado em  $(x^*, u^*)$  é controlável, então o sistema de controle não linear é localmente controlável nesse equilíbrio.

**Teorema 2.2** (Teorema de Controlabilidade Local num ponto de equilíbrio). *Considere o sistema não linear (11),  $(x^*, u^*)$  um ponto de equilíbrio,  $A = \left[ \frac{df}{dx}(x^*) - u^* \frac{dg}{dx}(x^*) \right] \in \mathbb{R}^{n \times n}$ ,  $B = g(x^*) \in \mathbb{R}^{n \times 1}$ . Se  $\det [B \ AB \ \dots \ A^{n-1}B] \neq 0$ , então o sistema (11) é localmente controlável em torno a  $(x^*, u^*)$ .*

### 3 Controlabilidade Local aplicada a sistemas biológicos

Consideraremos uma situação hipotética, na qual existem duas espécies coexistindo, com suas populações se desenvolvendo com base nos modelos supracitados e será necessário controlar uma das populações.

#### 3.1 Controlabilidade do Sistema Lotka Volterra

Para a solução de equilíbrio do sistema (1) usamos a notação  $E = ((x_{1^*}, x_{2^*}), u^*)$ . Ademais, serão considerados  $\alpha, \beta, \mu, \delta$  e  $k$  positivos,  $x_{1^*}, x_{2^*}$  e  $u^*$  não negativos, garantindo as hipóteses biológicas. Tais pontos de equilíbrio são:

- $E_1^-(h) = \left( \left( \frac{k_1}{2} - \sqrt{\left(\frac{k_1}{2}\right)^2 - \frac{hk_1}{a}}, 0 \right), h \right); \forall h \in \left[0, \frac{\alpha k_1}{4}\right],$
- $E_1^+(h) = \left( \left( \frac{k_1}{2} + \sqrt{\left(\frac{k_1}{2}\right)^2 - \frac{hk_1}{\alpha}}, 0 \right), h \right); \forall h \in \left[0, \frac{\alpha k_1}{4}\right]$  e
- $E_2(h) = \left( \left( \frac{\beta}{\delta}, \frac{\alpha}{\mu} - \frac{h\delta}{\beta\mu} - \frac{\alpha\beta}{\mu\delta k_1} \right), h \right); \forall h \in \left[0, \frac{\alpha\beta}{\delta} \left(1 - \frac{\beta}{\delta k_1}\right)\right].$

Dando sequência ao processo de linearização do sistema (2), podemos calcular  $A = \left[ \frac{df}{dx}(x^*) \right]$ ,  $B = [1 \ 0]^t$  e a determinante da matriz  $[B \ AB]$  correspondente a cada ponto de equilíbrio:

$$\bullet \det [B_1 \ A_1^\pm B_1] = \det \begin{pmatrix} -1 & -\alpha \left(1 - \frac{2x_{1^*}^\pm}{k_1}\right) \\ 0 & 0 \end{pmatrix} = 0.$$

<sup>4</sup>Tal teorema trata-se de uma adaptação dos Teoremas 3.6 e 3.8 de Coron [1].

$$\bullet \det [B_2 \ A_2 B_2] = \det \begin{pmatrix} -1 & -\frac{h\delta}{\beta} \\ 0 & -\frac{\delta}{\mu} \left( \alpha - \frac{h\delta}{\beta} - \frac{\alpha\beta}{\delta k_1} \right) \end{pmatrix} \neq 0 \text{ se } 0 \leq h < \frac{\alpha\beta}{\delta} \left( 1 - \frac{\beta}{\delta k_1} \right).$$

Aplicando o Teorema 2.2 obtemos que o sistema (1) é localmente controlável em torno de  $E_2(h)$ .

### 3.2 Controlabilidade para sistemas de dinâmica tumoral

Para a solução de equilíbrio do sistema (2) consideramos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $a_{12}$  e  $a_{21}$  constantes positivas. Sejam  $0 < \mu_1 < \mu_2$ , garantindo as hipóteses biológicas, logo as soluções de equilíbrio são:

- $E_1(h) = ((0, 0), h)$ ,  $h \geq 0$ .
- $E_2(h) = \left( (0, h), \frac{\beta}{\mu_2} \right)$ ,  $h > 0$ .
- $E_3(h) = \left( (h, 0), \frac{\alpha}{\mu_1} \right)$ ,  $h > 0$ .
- $E_4(h) = \left( \left( \frac{1 - \frac{\mu_2 h}{\beta}}{a_{21}}, \frac{1 - \frac{\mu_1 h}{\alpha}}{a_{12}} \right), h \right)$ ,  $0 \leq h < \min \left\{ \frac{\alpha}{\mu_1}, \frac{\beta}{\mu_2} \right\}$ .

Dando sequência ao processo de linearização do sistema (2), usando derivadas parciais, podemos calcular  $A = \left[ \frac{df}{dx}(x^*) + u^* \frac{dg}{dx}(x^*) \right]$ ,  $B = g(x^*)$  e a determinante da matriz  $[B_i \ A_i B_i]$  correspondente a cada ponto de equilíbrio  $E_i$ :

- $\det [A_1 \ A_1 B_1] = \det \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} = 0$ .
- $\det [A_2 \ A_2 B_2] = \det \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \mu_2 h & 0 \end{pmatrix} = 0$ .
- $\det [A_3 \ A_3 B_3] = \det \begin{pmatrix} \mu_1 h & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} = 0$ .
- $\det [A_4 \ A_4 B_4] = \mu_1 \mu_2 p q \left( \left( \frac{\alpha}{\mu_1} - h \right) \mu_2 - \left( \frac{\beta}{\mu_2} - h \right) \mu_1 \right)$ .

#### Observação 3.1.

- Na determinante de  $[A_4 \ A_4 B_4]$ , os valores para  $p$  e  $q$  estão definidos na expressão de  $E_4(h)$ . Além disso, aplicando o Teorema 2.2, o sistema (2) é localmente controlável em torno de  $E_4(h)$  se  $h \neq \frac{\beta \frac{\mu_1}{\mu_2} - \alpha \frac{\mu_2}{\mu_1}}{\mu_1 - \mu_2}$ .

## 4 Considerações Finais

A partir do estudo dos modelos (1) e (2), e visando controlar uma das populações, em ambos modelos foi inserida uma perturbação  $u$ . Uma vez que as ferramentas da Teoria de Controle Linear não podem ser utilizadas nesse problema, então foi necessário partir para a utilização das ferramentas de controle específicas para casos não lineares. Nesse contexto, inicialmente foram determinados os pontos de equilíbrio  $E = (x^*, u^*)$  dos sistemas, para então desenvolver o processo de linearização em torno destes pontos. A próxima etapa caracterizou-se por aplicar a Teoria de Controle Linear, em específico o Teste de Kalman (ou da determinante), nos sistemas linearizados. Por fim, aplicando o Teorema 2.2, da Seção 2, chegamos nas seguintes conclusões:

1. O Sistema de Lotka-Volterra (1) é localmente controlável em torno de cada ponto  $(x^*(h), h) \in \mathcal{E}_{LV} \subset \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}$ ,

$$\mathcal{E}_{LV} = \left\{ \left( \left( \frac{\beta}{\delta}, \frac{\alpha}{\mu} - \frac{h\delta}{\beta\mu} - \frac{\alpha\beta}{\mu\delta k_1} \right), h \right) \mid 0 \leq h < \frac{\alpha\beta}{\delta} \left( 1 - \frac{\beta}{\delta k_1} \right) \right\}.$$

2. O Sistema (2) que modela a dinâmica tumoral é localmente controlável em torno de cada ponto  $(x^*(h), h) \in \mathcal{E}_C \subset \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}$ ,

$$\mathcal{E}_C = \left\{ \left( \left( \frac{1 - \frac{\mu_2 h}{\beta}}{a_{21}}, \frac{1 - \frac{\mu_1 h}{\alpha}}{a_{12}} \right), h \right) \mid 0 \leq h < \min \left\{ \frac{\alpha}{\mu_1}, \frac{\beta}{\mu_2} \right\} \text{ e } h \neq \frac{\beta\mu_1 - \alpha\mu_2}{\mu_1 - \mu_2} \right\}.$$

## Referências

- [1] J. M. Coron. **Control and nonlinearity**. 136. American Mathematical Soc., 2007. ISBN: 978-0-8218-4918-7.
- [2] R. A. Gatenby. “Application of competition theory to tumour growth: implications for tumour biology and treatment”. Em: **European Journal of Cancer** (1996). DOI: [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(95\)00658-3](https://doi.org/10.1016/0959-8049(95)00658-3).
- [3] S. Arenales. J. A. Salvador. **Modelagem Matemática Ambiental**. 1 ed. São Carlos: EDUFSCAR, 2022. ISBN: 9786586768282.
- [4] A. Leitão. J. Baumaister. **Introdução à Teoria de Controle e Programação Dinâmica**. 1 ed. Rio de Janeiro: IMPA, 2014. ISBN: 978-85-244-0271-5.
- [5] R. E. Kalman. “On the general theory of control systems”. Em: **Proceedings First International Conference on Automatic Control**. 1960, pp. 481–492. DOI: 10.1016/S1474-6670(17)70094-8.
- [6] F. F. C. Puma e A. Henarejos. “Controlabilidade local para um modelo Lotka-Volterra”. Em: **Revista Eletrônica da Matemática. REMAT** v10 (2024), e3003. DOI: 10.35819/remat2024v10i1id6923.
- [7] S. Robbins e R. S. Cotran. **Patologia: Bases patológicas das doenças**. Saunders Elsevier, 2010. ISBN: 978-1-4160-3121-5.
- [8] E. D. Sontag. **Control Theory: Deterministic Finite Dimensional Systems**. 2 ed. Texts in Applied Mathematics: Springer, 1998. ISBN: 978-0387984896.