UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE FÍSICA E MATEMÁTICA
CURSO DE LICENCIATURA EM MATEMÁTICA

NATANAEL SOUZA COSTA

EQUAÇÕES DIFERENCIAIS APLICADAS NAS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CUITE-PB
2024

NATANAEL SOUZA COSTA

EQUAÇÕES DIFERENCIAIS APLICADAS NAS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado à coordenação do curso de Licenciatura em Matemática do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, em cumprimento às exigências legais para a obtenção do título de Graduado no Curso de Licenciatura em Matemática.

Área de concentração: Matemática aplicada.

Orientador - (UAFM-CES-UFCG): Prof. Me. Marciel Medeiros de Oliveira

CUITE-PB
2024

C837e Costa, Natanael Souza.

Equações diferencias aplicadas nas ciências farmacêuticas. / Natanael Souza Costa. - Cuité, 2024.
62 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Matemática) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2024.
"Orientação: Prof. Me. Marciel Medeiros de Oliveira".

Referências.
1. Equações diferenciais. 2. Ciências farmacêuticas. 3. Modelagem matemática. 4. Centro de Educação e Saúde. I. Oliveira, Marciel Medeiros de. II. Título.

CDU 517.91(043)

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO BIBLIOTECÁRIO Msc. Jesiel Ferreira Gomes - CRB-15/256

NATANAEL SOUZA COSTA

EQUAÇÕES DIFERENCIAIS APLICADAS NAS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado à coordenação do curso de Licenciatura em Matemática do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, em cumprimento às exigências legais para a obtenção do título de Graduado no Curso de Licenciatura em Matemática.

Área de concentração: Matemática aplicada.

Aprovada em: 16/05/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Marciel Medeiros de Oliveira
Orientador - (UAFM-CES-UFCG)

Prof. Dr. Paulo Sérgio Gomes da Silva
Examinador - (UABQ- CES-UFCG)

Prof. Dra. Glageane da Silva Souza
Examinadora - (UAFM- CES-UFCG)

Este trabalho é dedicado aos meus pais, que, mesmo enfrentando desafios, nos proporcionaram a mim e aos meus irmãos o método mais abrangente de aprendizado: o exemplo

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho de conclusão de curso.

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por me proporcionar mais uma batalha e meu orientador, Marciel, pela orientação valiosa, paciência e incentivo durante todo o processo de pesquisa. Suas orientações críticas e sugestões construtivas foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço também aos professores e profissionais da Universidade Federal de Campina Grande em especial o Centro de Educação e saúde que, ao longo do curso, compartilharam seus conhecimentos e experiências, contribuindo para a minha formação acadêmica.

À minha família e amigos, expresso minha profunda gratidão pelo apoio incondicional. O encorajamento constante e as palavras de incentivo foram essenciais para superar os desafios ao longo desta jornada acadêmica.

Às fontes de pesquisa, bibliotecários e instituições que disponibilizaram recursos e materiais relevantes, agradeço por possibilitarem uma base sólida para a condução deste estudo.

Por último, mas não menos importante, agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para o sucesso deste trabalho. Cada pequeno gesto e colaboração foi significativo.

Este trabalho é dedicado a todos aqueles que acreditaram em mim e me apoiaram ao longo desta jornada. Muito obrigado por fazerem parte desta conquista.

Natanael Souza Costa

"É bom ser importante, mas, na verdade, o mais importante é ser bom"

(Malba Tahan)

RESUMO

A aplicação de equações diferenciais nas ciências farmacêuticas representa uma abordagem matemática essencial para modelar e compreender fenômenos complexos relacionados aos processos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e à formulação de medicamentos. Este estudo explora como como equações diferenciais são empregadas para descrever a dinâmica de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos, proporcionando uma compreensão mais profunda dos efeitos terapêuticos e toxicológicos. Além disso, examina a modelagem matemática de sistemas de liberação controlada de medicamentos e otimização de doses, oferecendo insights valiosos para o desenvolvimento de formulações mais eficazes. A análise de casos práticos destaca contribuições significativas dessas abordagens matemáticas, ressaltando a importância da integração entre as ciências farmacêuticas e a matemática para avanços inovadores na pesquisa e prática farmacêutica.

Palavras-chave: Equações Diferenciais. Ciências Farmacêuticas. Modelagem Matemática.

ABSTRACT

The application of differential equations in the pharmaceutical sciences represents an essential mathematical approach to modeling and understanding complex phenomena related to pharmacokinetic and pharmacodynamic processes and drug formulation. This study explores how differential equations are used to describe the dynamics of absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs, providing a deeper understanding of the therapeutic and toxicological effects. It also examines the mathematical modeling of mathematical modeling of controlled drug release systems and dose optimization, offering valuable insights into the development of more effective formulations. The analysis highlights significant contributions of these mathematical approaches, highlighting the importance of integration between pharmaceutical sciences and mathematics for innovative advances in pharmaceutical research and practice.

Key-words: Differential equations. Pharmaceutical Sciences. Mathematical modeling.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO

As equações diferenciais são ferramentas matemáticas poderosas que podem ser utilizadas para modelar e compreender fenômenos dinâmicos e complexos. Assim, elas são amplamente utilizadas em diversas áreas do conhecimento, incluindo as ciências farmacêuticas.

Nas ciências farmacêuticas, as equações diferenciais são essenciais para a análise e previsão de uma variedade de processos biológicos e químicos associados à farmacocinética e farmacodinâmica de fármacos. Desse modo, através da modelagem matemática, é possível compreender os mecanismos subjacentes a esses processos, contribuindo assim para o avanço e aprimoramento no desenvolvimento de terapias farmacêuticas mais eficazes e seguras.

Este trabalho tem como objetivo apresentar os princípios essenciais da teoria das equações diferenciais, com foco nas aplicações nas ciências farmacêuticas. Assim, será enfatizada a importância da modelagem matemática na descrição de fenômenos naturais ou artificiais, utilizando equações diferenciais ordinárias (EDO). Em específico, será empregada uma dessas equações identificada como modelo matemático, para caracterizar alguns fenômenos presentes em diversas áreas científicas Silva *et al.* (2018).

Neste trabalho, serão expostos os princípios essenciais da teoria das equações diferenciais ordinárias, com o propósito de embasar o desenvolvimento deste estudo. Dessa forma, inicialmente, serão apresentados a definição e alguns exemplos, a fim de fornecer elementos básico que auxiliam a leitura e compreensão deste trabalho.

O trabalho está organizado em quatro capítulo, sendo que no primeiro momento, será apresentada a introdução do trabalho, já incluindo os objetivos. Em seguida, no capítulo 2, serão abordados os fundamentos teóricos essenciais para a compreensão do tema em questão. Inicialmente, serão apresentados os aspectos históricos e a origem das equações diferenciais ordinárias, destacando seu papel crucial na evolução do conhecimento matemático. Em seguida, serão explorados os conceitos preliminares, com ênfase nas equações diferenciais ordinárias de primeira ordem, fundamentais para a construção do arcabouço teórico a ser desenvolvido. A seção subsequente será dedicada às classificações das equações diferenciais, considerando tanto seu tipo quanto sua ordem, fornecendo uma visão abrangente das diferentes formas que essas equações podem assumir. Além disso, será realizada uma análise minuciosa da classificação de linearidade, com o intuito de identificar se as equações em estudo são lineares ou não-lineares, aspecto de suma importância para a compreensão de sua resolução e comportamento. Por fim, serão exploradas as soluções para as equações diferenciais, abordando tanto as soluções explícitas quanto as implícitas, e discutindo a quantidade e a natureza das soluções disponíveis para cada caso estudado. Essa investigação detalhada proporcionará uma base sólida para o desenvolvimento das análises subsequentes e a construção de modelos matemáticos adequados às questões em estudo. Essa contextualização histórica visa fornecer um panorama da evolução das equações aplicadas, servindo como base para nossa pesquisa. Além disso, exploraremos como as equações diferenciais foram definidas, suas classificações e métodos de solução.

No capítulo 3, apresentaremos alguns tópicos de equações diferenciais ordinárias de primeira ordem, serão discutidos métodos eficazes para resolver equações diferenciais aplicadas nas ciências farmacêuticas. O foco será na aplicabilidade prática desses métodos na análise de processos biológicos e químicos relevantes para a farmacocinética e farmacodinâmica de fármacos.

No capítulo 4, serão abordadas algumas aplicações das equações diferenciais às ciências farmacêuticas, iniciando com o tópico de modelagem matemática em ciências farmacêuticas. Em seguida, será feita uma discussão sobre os fenômenos modelados por equações diferenciais, incluindo a farmacocinética e farmacodinâmica, na qual, diz respeito à utilização de equações diferenciais para descrever e compreender os diversos fenômenos e procedimentos presentes nas ciências farmacêuticas.

Após a explanação desses conceitos, partimos para o mundo fascinante das aplicações, começando pelo problema de crescimento e decaimento exponencial. Em seguida, abordaremos a epidemiologia com o objetivo de tratar um pouco sobre a disseminação de uma doença em uma determinada comunidade. Falaremos também sobre a absorção de drogas, uma aplicação muito importante nas ciências farmacêuticas. Por fim, discutiremos os fenômenos que requerem a aplicação do princípio de conservação da massa.

Por fim, apresentamos algumas conclusção priliminares das ideias desenvolvidas neste trabalho. Essas ideias podem ser aprofundadas em trabalhos futuros e aprofundamentos nas pesquisas envolvendo o tema.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste capítulo será feita uma abordagem teorica das equações diferenciais, dando ênfase a alguns aspéctos históricos e conceituais.

As equações diferenciais começaram com o estudo de cálculo por Isaac Newton (1642-1727) e Gottfried W. Leibniz (1646-1716) (Figura 1) durante o século XVII.

Figura 1 – Isaac Newton e Gottfried W. Leibniz

(a) Isaac Newton

(b) Gottfried W. Leibniz

Fonte: Imagem da internet disponível em Toda Matéria

Especialmente em relação a Newton, mesmo tendo atuado pouco nos estudos das equações diferenciais ordinárias, em seu livro mais famoso, *Philosophiae Naturelis Principia Mathematica*, Newton apresentou algumas notações para as equações diferenciais:

$$\frac{dy}{dx} = f(x) \tag{2.1}$$

$$\frac{dy}{dx} = f(y) \tag{2.2}$$

$$\frac{dy}{dx} = f(x, y) \tag{2.3}$$

Estas notações, especialmente essa última é bastante utilizada até atualmente para denotar equação diferencial ordinária de primeira ordem.

Conforme destacado por Boyce (2020), ao final do século XVIII, já haviam sido desenvolvidos diversos métodos para resolver equações diferenciais ordinárias. Ao longo do século XIX, o foco dos estudos passou ser questões teóricas relacionadas à existência e unicidade das soluções. No século XX, assistiu-se ao desenvolvimento de métodos de integração numérica altamente eficazes. Nos tempos mais recentes, a computação desempenhou um papel fundamental na resolução de equações diferenciais, especialmente em relação a problemas mais complexos que frequentemente demandam a utilização dessa poderosa ferramenta.

2.1 Conceitos Preliminares

Nesta seção apresentamos alguns conceitos básico das equações diferenciais, tais como definição, classificação e solução para equações diferenciais.

2.1.1 Introdução às Equações Diferenciais

Nesta seção vamos apresentar o conceito e algumas terminologias das equações diferencias.

Definição 2.1. Zill (2001) *Uma equação que envolve as derivadas de uma ou mais variáveis dependentes em relação a uma ou mais variáveis independentes é denominada uma equação diferencial (ED).*

As equações diferenciais podem ser classificadas por tipo, ordem e linearidade. Nesse sentido a seguir apresentamos estas classificações.

2.1.2 Classificação pelo Tipo

Se uma equação envolve exclusivamente derivadas em relação a uma ou mais variáveis independentes, em relação a uma única variável dependente, ela é denominada como uma equação diferencial ordinária (EDO).

Por exemplo, são equações diferenciais ordinárias.

a) $\frac{dy}{dt} - 10y = 1$

b) $(y - x)dx + 20xdy = 0$

c) $\frac{du}{dx} - \frac{dv}{dx} = x$

d) $\frac{d^2y}{dx^2} - 2\frac{dy}{dx} + 6y = 0$

Por outro lado, uma equação que envolve as derrivadas parciais de uma ou mais vaariáveis dependentes, de duas ou mais variáveis indepeendentes é chamada de equação diferencial parcial (EDP).

São exemplos de equações diferenciais parciais

a) $\frac{\partial u}{\partial y} = -\frac{\partial v}{\partial x}$

b) $x\frac{\partial u}{\partial x} + y\frac{\partial u}{\partial y} = u$

c) $\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} - 2\frac{\partial u}{\partial t}$

Neste trabalho, porém, não vamos dedicar atenção especial às equações diferenciais parciais. Visto que nossos problemas a ser resolvidos neste trabalho são direcionados às equações diferenciais ordinárias, as quais descrevem fenômenos físicos, químicos, biológicos e outros processos que variam no espaço e no tempo.

2.1.3 Classificação pela Ordem

A *ordem* de uma equação diferencial é definida como a ordem da derivada de maior grau presente na equação. Por exemplo, considere a equação diferencial

$$\frac{d^2y}{dx^2} + 8\left(\frac{dy}{dx}\right)^3 - 4y = e^x \tag{2.4}$$

Podemos observar que é um exemplo de equação de segunda ordem, pois o termo possui derivada de ordem dois, $\frac{d^2y}{dx^2}$ e o termo $\left(\frac{dy}{dx}\right)^3$ apresenta derivada de primeira ordem.

Considerando a equação diferencial ordinária $(y - x)dx + 20xdy = 0$, o qual, pode ser escrita da forma:

$$20x\frac{dy}{dx} + y = x \tag{2.5}$$

dividindo a equação diferencial por dx, perceba que (2.5) é uma (EDO) de primeira ordem.

Já a equação

$$a^2\frac{\partial^4 u}{\partial x^4} + \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = 0 \tag{2.6}$$

é uma equação diferencial parcial de ordem 4.

Uma Equação Diferencial ordinária de n-ésima ordem é frequentemente representada utilizando definição

$$F\left(x, y, \frac{dy}{dx}, ..., \frac{d^ny}{dx^n}\right) = 0. \tag{2.7}$$

Neste trabalho, trataremos apenas de equações diferenciais ordinárias. Equações diferenciais parciais não serão consideradas, mas serão estudadas em trabalhos futuros.

2.1.4 Classificação Como Linear ou Não-linear

Uma equação diferencial é considerada *linear* quando pode ser representada na seguinte forma:

$$a_n(x)\frac{d^n y}{dx^n} + a_{n-1}(x)\frac{d^{n-1}y}{dx^{n-1}} + ... + a_1(x)\frac{dy}{dx} + a_0(x)y = g(x) \tag{2.8}$$

a qual pode ser caracterizada por duas propriedades:

(i) A variável dependente y e todas as suas derivadas são de primeiro grau, ou seja, a potência de cada termo envolvendo y é 1.

(ii) Cada coeficiente depende apenas da variável independente x.

Uma equação que não é linear é chamada de *não-linear*.

Exemplo 2.1. Considere as seguintes equações diferenciais ordinárias

(a) $xdy + ydx = 0$

(b) $y'' - 2y' + y = 0$

(c) $x^3\frac{d^3y}{dx^3} - x^2\frac{d^2y}{dx^2} + 3x\frac{dy}{dx} + 5y = e^x$

A seguir vamos analisar as equações do exemplo em relação a linearidade e não-linearidade.

No item *a*) a (EDO) é *linear*, porque as variáveis x e y aparecem apenas de forma linear, isto é, elevadas apenas à potência 1. Portanto, é uma (EDO) *linear* de primeira ordem.

Já no item *b*) é uma (EDO) *linear* homogênea de segunda ordem. Embora contenha derivadas de x e y, essas derivadas estão presentes de maneira *linear* (não multiplicadas ou divididas por y), o que a torna uma (EDO) *linear*.

Por fim no item *c*), a presença de termos como x^3 e x^2 multiplicando as derivadas torna a equação *não-linear*. A presença de termos não lineares, como e^x , também contribui para a não linearidade da equação. Portanto, esta é uma (EDO) *não-linear* de terceira ordem.

Em síntese, a linearidade ou não linearidade de uma equação diferencial é determinada pela forma em que as variáveis e suas derivadas estão presentes na equação. Se as variáveis e suas derivadas aparecem apenas de maneira linear (ou seja, elevadas à potência 1), a equação é considerada *linear*. Se houver termos não lineares, como multiplicações, divisões ou exponenciação, a equação é *não-linear*.

2.1.5 Solução para uma Equação Diferencial

Uma questão muito importante no estudo das equações diferenciais está relacionado ao estudo sobre solução de equações diferencias. Dessa forma, a seguir vamos introduzir este conceito e fazer algumas colocações.

Definição 2.2. *Zill (2001) Dada qualquer função f, definida em algum intervalo I, que, quando substituída a equação diferencial, reduz a equação a uma identidade, dessa forma a função f é chamada de solução para a equação no intervalo.*

Em outros termos, uma solução para uma equação diferencial ordinária

$$F(x, y, y', ..., y^n) = 0 \tag{2.9}$$

é uma função f que possui pelo menos n derivadas e satisfaz a equação, ou seja,

$$F(x, f(x), f'(x), ..., f^n(x)) = 0 \tag{2.10}$$

para todo x no intervalo I.

Encontrar soluções para equações diferenciais pode ser abordado por meio de dois metódos principais: métodos analíticos e métodos numéricos. Os métodos analíticos implicam na resolução direta da equação diferencial usando técnicas matemáticas, enquanto os métodos numéricos se baseiam na obtenção de uma solução aproximada por meio de procedimentos computacionais. Existem diversos tipos de equações diferenciais, cada uma demandando suas próprias técnicas específicas de resolução. Algumas equações diferenciais podem ser resolvidas com relativa facilidade, enquanto outras são extremamente desafiadoras, e em alguns casos, podem até ser insolúveis.[1] Vejamos agora alguns exemplos de equações diferenciais ordinárias e a verificação das soluções.

Exemplo 2.2. Seja a equação diferencial ordinária $\frac{d^2y}{dt^2} + \frac{dy}{dt} = 0$, verifique que a função $f(t) = sen(t)$ é solução.

Solução: Faça $y = f(t) = sen(t)$, então, $y' = cos(t)$ e $y'' = -sen(t)$. Observe que

$$\frac{d^2y}{dt^2} + \frac{dy}{dt} = -sen(t) + sen(t) = 0, \tag{2.11}$$

ou seja, a função $f(t) = sen(t)$ é solução da equação diferencial ordinária. ∎

Exemplo 2.3. Verifique que a função $f(x) = -e^x$ é solução para a equação diferencial ordinária $\frac{d^2y}{dx^2} - 2\frac{dy}{dx} + y = 0$.

[1] No capítulo seguinte, enunciaremos um dos teoremas de grande relevância, conhecido como o Teorema de Existência e Unicidade. Este teorema desempenha um papel fundamental no estudo das soluções de equações diferenciais ao passo que dar condições matemática para que uma equação diferencial possui solução.

Solução: Iniccialmente seja $y = f(x)$, então, $y' = -e^x$ e $y'' = -e^x$. Assim,

$$\frac{d^2y}{dx^2} - 2\frac{dy}{dx} + y = y'' - 2y' + y = -e^x + 2e^x - e^x = 0. \tag{2.12}$$

Assim, a função $f(x) = -e^x$ é solução da equação diferencial ordinária. ■

2.1.6 Soluções Explícitas e Implícitas

Uma equação diferencial é uma função que expressa a variável dependente em termos da variável independente. Uma solução *explícita* de uma equação diferencial é uma função que expressa a variável dependente em termos da variável independente. Uma solução *implícita* de uma equação diferencial é uma relação entre a variável dependente e a variável independente, mas não expressa explicitamente a variável dependente em termos da variável independente.

Exemplo 2.4. Mostre que $y = -e^x$ é uma solução explícita da equação diferencial ordinária $\frac{d^2y}{dx^2} - 2\frac{dy}{dx} + y = 0$.

Solução: A função $y = -e^x$, como vimos acima, satisfaz a equação diferencial ordinária, pois conseguimos ver essa resolução em função de x como sendo $y = f(x)$. ■

Exemplo 2.5. Para $-2 < x < 2$ a relação $x^2 + y^2 - 4 = 0$ é uma solução implícita da equação diferencial ordinária $\frac{dy}{dx} = \frac{-x}{y}$.

Solução: Observe que derivando a relação $x^2 + y^2 - 4 = 0$, obtemos:

$$2x + 2yy' - 0 = 0 \quad \text{(dividindo por 2)} \tag{2.13}$$

$$x + yy' = 0 \tag{2.14}$$

$$yy' = -x, \tag{2.15}$$

perceba que satisfaz a equação diferencial ordinária, pois y depende de x no meio da relação. ■

2.1.7 Número de Soluções

Quando uma equação diferencial possui solução, em geral é possível afirmar que a mesma possui um número infinito de soluções. Vimos que $y = -e^x$ é solução da equação diferencial ordinária $\frac{d^2y}{dx^2} - 2\frac{dy}{dx} + y = 0$. Note que, $y_1 = 3e^x$ e $y_2 = -e^x$, também são soluções da equação diferencial ordinária, portanto,

$$y_1'' + 2y_1' + y_1 = 3e^x - 2(3)e^x + 3e^x = 0$$

$$6e^x - 6e^x = 0.$$

Analogamente, para y_2

$$y_2'' + 2y_2' + y_2 = -e^x - 2(-e^x) - e^x = 0$$

$$-2e^x + 2e^x = 0.$$

Em geral, $y_c = ce^x$ é solução da equação diferencial ordinária do exemplo para todo $c \in \mathbb{R}$, e dizemos que $y_c = ce^x$ é uma família de soluções para a equação. Isto é, a equação diferencial ordinária possui infinitas soluções.

3 TÓPICOS EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS DE PRIMEIRA ORDEM

Nosso estudo neste capítulo, detalha alguns tópicos das equações diferenciais de primeira ordem, uma vez que tem maior prevalecimento no estudo das aplicações nas ciências farmacêuticas. Nesse contexto é de fundamental importância discutir metódos de solução e também as equações diferencias de variáveis separáveis, equações homogêneas, entre outros conceitos.

3.0.1 Problema de Valor Inicial

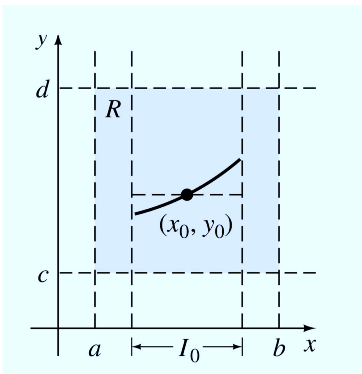
Uma equação diferencial de primeira ordem da forma:

$$\begin{cases} \frac{dy}{dx} & = f(x,y) \\ y(x_0) & = y_0 \end{cases} \tag{3.1}$$

na qual, está sujeita condição inicial $y(x_0) = y_0$, em que x_0 é um valor pertencente ao intervalo I e y_0 é um número real qualquer, é denominado Problema de Valor Inicial (PVI) de acordo com Zill (2001).

Visto de forma geométricas, no (PVI) buscamos uma solução para a equação diferencial, definida em um intervalo I tal que o gráfico da solução passe pelo ponto (x_0, y_0). Dessa forma, podemos visualizar na Figura 2, o (PVI) de forma geométrica.

Figura 2 – Teorema de Existência e Unicidade



Fonte: Elaborada pelo autor tomando como base Zill (2001)

É importante destacar o teorema a seguir de existência e unicidade, que fornece condições para uma equação diferencial possua ou não solução.

Teorema 3.1 (Existência e Unicidade). *Seja R uma região retangular no plano xy definida por $a \leq x \leq b, c \leq y \leq d$ que contém o ponto (x_0, y_0) em seu interior. Se $f(x,y)$ e $\frac{df}{dy}$ são contínuas em R, então existe um intervalo I centrado em x_0 e uma única função $y(x)$ definida no intervalo I que satisfaz o problema de valor inicial.*

Em geral, a busca primordial antes de abordar um problema de valor inicial é determinar se há uma solução disponível e, no caso de existir, se essa solução é única para o problema em questão.

Neste contexto, optamos por não demonstrar o Teorema de Existência e Unicidade para um (PVI), visto que prova matemática envolve conceitos específicos da teoria de equações diferenciais ordinárias que julgamos não fazer parte desse estudo. Todavia, o leitor interessado pode encontrar a demonstração no livro do Zill (2001).

3.0.2 Equações Diferenciais de Variáveis Separáveis

Iremos a seguir apresentar o conceito de equações diferenciais de variáveis separáveis

Definição 3.1. *Uma equação diferencial da forma*

$$\frac{dy}{dx} = \frac{g(x)}{h(y)} \tag{3.2}$$

é chamada separável, ou tem variáveis separáveis.

A equação separável pode ser escrita como:

$$h(y)\frac{dy}{dx} = g(x) \tag{3.3}$$

a equação, (3.3) se reduz a equação da definição (3.2) quando $h(y) = 1$

Agora, se $y = f(x)$ caracteriza uma solução para (3.3) então,

$$h(f(x))f'(x) = g(x). \tag{3.4}$$

Portanto,

$$\int h(f(x))f'(x)dx = \int g(x)dx + c \tag{3.5}$$

desde que $dy = f'(x)dx$, logo (3.5) é o mesmo que

$$\int h(y)dy = \int g(x)dx + c \tag{3.6}$$

3.0.2.1 Metódo de Solução

A equação (3.6) indica o procedimento na resolução de equações diferenciais separáveis. Uma família a um parâmetro de soluções, em geral parada implicitamente, é obtida integrando ambos os lados de $h(y)dy = g(x)dx$.

Observação: Não é preciso de usar duas constantes na integração de equações separável, pois

$$\int h(y)dy + c_1 = \int g(x)dx + c_2 \tag{3.7}$$

$$\int h(y)dy = \int g(x)dx + c_2 - c_1 = \int g(x)dx + c, \tag{3.8}$$

o valor de c é totalmente flexível. Ao longo dos próximos capítulos, iremos às vezes modificar as constantes para facilitar a formulação de equações. Por exemplo, podemos substituir múltiplos ou combinações de constantes por uma única constante quando for conveniente.

O adjetivo separável deve-se ao fato de podermos isolar tudo o que depende de x de um lado e tudo o que depende de y, do outro.[1,2]

Exemplo 3.1. Determine a solução geral da equação $y\frac{dy}{dx} = \sqrt[3]{xy - y}$.

Solução: Observe que a equação é de primeira ordem, não linear, de variáveis separáveis. Inicialmente vamos escrever a equação na forma padrão mais usual

$$yy' = \sqrt[3]{xy - y} \tag{3.9}$$

dividindo ambos os lados da equação (3.9) por $\sqrt[3]{y}$

$$\frac{yy'}{\sqrt[3]{y}} = \frac{\sqrt[3]{xy - y}}{\sqrt[3]{y}} \tag{3.10}$$

$$y'y^{\frac{2}{3}} = \sqrt[3]{x - 1} \tag{3.11}$$

Observe que $h(y) = y^{\frac{2}{3}}$ e $g(x) = \sqrt[3]{x-1}$ da equação (3.3). Colocando $h(x)$ e $g(x)$ como na equação (3.6), obtemos

$$\int y^{\frac{2}{3}}dy = \int \sqrt[3]{x - 1}dx + c \tag{3.12}$$

Para primeira integral da equação (3.12) utiliza-se a regra da potência, já para a segunda utiliza-se a regra da integração por substituição. Então segue que,

$$\int y^{\frac{2}{3}}dy = \frac{y^{\frac{2}{3}+1}}{\frac{2}{3}+1} + c_1 = \frac{3}{5}y^{\frac{5}{3}} + c_1. \tag{3.13}$$

[1] Este resultado é também chamado de Teorema de Picard. Embora a contribuição de Picard tenha ocorrido depois do trabalho de Cauchy, Picard foi o primeiro a estabelecer uma ligação desse teorema com o método das aproximações sucessivas.

[2] Um procedimento para resolver equações separáveis foi descoberto implicitamente por Gottfried Leibniz em 1691. A técnica explicita chamada separação de varíaveis foi formalizada por John Bernoulli em 1694.

Pois,

$$\frac{2}{3}+1=\frac{5}{3} \tag{3.14}$$

então

$$\frac{y^{\frac{5}{3}}}{\frac{5}{3}} \tag{3.15}$$

utilizando as propriedades das frações:

$$\frac{y^{\frac{5}{3}}3}{5}=\frac{3}{5}y^{\frac{5}{3}} \tag{3.16}$$

adicionando a constante a solução, por fim temos:

$$\frac{3}{5}y^{\frac{5}{3}}+c \tag{3.17}$$

Para resolver a segunda integral aplicando o método de integração por substituição, ao integrando

$$\int \sqrt[3]{x-1}dx. \tag{3.18}$$

Fazendo,

$$u=x-1 \tag{3.19}$$

$\frac{du}{dx}=1 \iff du=1dx \iff dx=1du$

$$\iff \int \sqrt[3]{u}\times 1du=\int \sqrt[3]{u}du \tag{3.20}$$

aplicando a regra da potência

$$\int u^{\frac{1}{3}}du=\frac{u^{\frac{1}{3}+1}}{\frac{1}{3}+1}+c_2 \tag{3.21}$$

como, $\frac{1}{3}+1=\frac{4}{3}$, então

$$\frac{u^{\frac{4}{3}}}{\frac{4}{3}}, \tag{3.22}$$

aplicando a propriedade de frações

$$\frac{u^{\frac{4}{3}}3}{4}=\frac{3}{4}u^{\frac{4}{3}} \tag{3.23}$$

substituindo na equação 3.19

$$\frac{3}{4}(x-1)^{\frac{4}{3}} \tag{3.24}$$

adicionando a constante à solução

$$\frac{3}{4}(x-1)^{\frac{4}{3}}. \tag{3.25}$$

Portanto,

$$\int y^{\frac{2}{3}}dy=\int \sqrt[3]{x-1}dx=\frac{3}{5}y^{\frac{5}{3}}+\frac{3}{4}(x-1)^{\frac{4}{3}}+c_2 \tag{3.26}$$

substituindo as integrais obtidas em (3.13) e (3.25) na equação (3.12), obtemos

$$3\frac{y^{\frac{5}{3}}}{5} = \frac{3(x-1)^{\frac{4}{3}}}{4} + c \tag{3.27}$$

em que $c = c_1 + c_2$. Assim,

$$20\frac{3}{5}y^{\frac{5}{3}} = 20\frac{3}{4}(x-1)^{\frac{4}{3}} + c \cdot 20 \tag{3.28}$$

simplificando

$$12y^{\frac{5}{3}} = 15(x-1)^{\frac{4}{3}} + 20c \tag{3.29}$$

dividindo ambos os lados por 12, obtemos

$$y^{\frac{5}{3}} = \frac{5(x-1)^{\frac{4}{3}}}{4} + \frac{5c}{3} \tag{3.30}$$

elevando ambos os lados da equação a potência $\frac{3}{5}$

$$\left(y^{\frac{5}{3}}\right)^{\frac{3}{5}} = \left(\frac{5(x-1)^{\frac{4}{3}}}{4} + \frac{5c}{3}\right)^{\frac{3}{5}}. \tag{3.31}$$

Portanto,

$$y = \left(\frac{15(x-1)^{\frac{4}{3}}}{12} + 20c\right)^{\frac{3}{5}}, c \in \mathbb{R} \tag{3.32}$$

é a solução geral da equação diferencial. ■

3.0.3 Equações Diferenciais Homogêneas

Nesta seção, exploraremos o contexto das equações diferenciais homogêneas. É importante ressaltar que essas equações desempenham um papel de grande relevância nas ciências farmacêuticas, uma vez que elas fornecem um aparte matemático essencial para a compreensão da cinética das reações químicas, do processo de dissolução de fármacos e da difusão de substâncias em sistemas biológicos, a farmacocinética de medicamentos e muitos outros fenômenos relevantes para a pesquisa farmacêutica. Elas são particularmente úteis na descrição de sistemas nos quais as taxas de mudança das quantidades envolvidas estão diretamente correlacionadas com as quantidades presentes, um padrão comum em inúmeros contextos farmacêuticos.

Definição 3.2. *Zill (2001) Se uma função f satisfaz*

$$f(tx, ty) = t^n f(x, y) \tag{3.33}$$

para algum número real n, então dizemos que f é uma função homogênea de grau n

Exemplo 3.2. A função $f(x, y) = x^2 + 5xy + 10y^2$, é homogenêa de grau 2.

Solução: Temos que

$$f(tx, ty) = (tx)^2 + 5(tx)(ty) + 10(ty)^2 \tag{3.34}$$
$$= t^2x^2 + 5t^2xy + 10t^2y^2 \tag{3.35}$$

Isolamos t de ambos os membros

$$= t^2[x^2 + 5xy + 10y^2] \tag{3.36}$$
$$= t^2 f(x, y) \tag{3.37}$$

logo,a função é homogenêa de grau 2. ■

Exemplo 3.3. A função $f(x, y) = \sqrt[3]{x^2 + y^2}$, é homogenêa de grau $\frac{2}{3}$

Solução: Observe que

$$f(tx, ty) = \sqrt[3]{t^2x^2 + t^2y^2} \tag{3.38}$$
$$= t^{\frac{2}{3}} \sqrt[3]{x^2 + y^2} \tag{3.39}$$
$$= t^{\frac{2}{3}} f(x, y) \tag{3.40}$$

a função é homogênea de grau $\frac{2}{3}$. ■

Exemplo 3.4. Considere a função $f(x, y) = x^2 - y$, não é homogenêa.

Solução: Observe que a função não é homogênea, pois o grau dos dois termos acima são diferentes. ■

Se $f(x, y)$ for uma função homogênea de grau n, podemos escrever da seguinte maneira:

$$f(x, y) = x^n f\left(1, \frac{y}{x}\right); f(x, y) = y^n f\left(\frac{x}{y}, 1\right) \tag{3.41}$$

onde,

$$f\left(1, \frac{y}{x}\right) \tag{3.42}$$

e

$$f\left(\frac{x}{y}, 1\right) \tag{3.43}$$

são funções homogêneas de grau zero.

Definição 3.3. *Zill (2001) Uma equação diferencial da forma:*

$$M(x, y)dx + N(x, y)dy = 0 \tag{3.44}$$

é chamada homogênea se ambos os coeficientes M e N são funções homogêneas de mesmo grau.

Em outros termos $M(x,y)dx + N(x,y)dy = 0$ é homogênea se

$$M(tx, ty) = t^n M(x, y), N(tx, ty) = t^n N(x, y). \tag{3.45}$$

Seja método de resolução da equação diferencial homogênea.

$$M(x, y)dx + N(x, y)dy = 0. \tag{3.46}$$

Por meio da substituição $y = ux$ ou $x = vy$, em que u e v são novas variáveis independentes, obtemos uma equação diferencial de primeira ordem separável. Para observar isso, seja $y = ux$, então sua diferencial $dy = udx + xdu$. Substituindo em (3.44), obtemos

$$M(x, ux)dx + N(x, ux)[udx + du]. \tag{3.47}$$

Note que, pela propriedade de homogeinidade relatada em (3.47) é possível escrever

$$x^n M(1, u)dx + x^n N(1, u)[udx + xdu] = 0 \tag{3.48}$$

ou

$$[M(1, u)dx + uN(1, u)]dx + xN(1, u)du = 0. \tag{3.49}$$

Desse modo,

$$\frac{dx}{x} + \frac{N(1, u)du}{M(1, u)dx + uN(1, u)} = 0. \tag{3.50}$$

Não é aconselhável memorizar a fórmula mencionada, em vez disso, é mais eficaz repetir o procedimento sempre que for requerido.

3.0.4 Método dos Fatores Integrantes

Algumas vezes é preciso converter uma equação diferencial não exata em uma equação exata multiplicando-a por uma função $\mu(x, y)$, chamada fator de integração. Porém, a equação exata resultante.

Definição 3.4. Uma equação diferencial da forma

$$a_1(x)\frac{dy}{dx} + a_0(x)y = g(x) \tag{3.51}$$

é chamada de equação linear de primeira ordem.

Vamos encontrar uma solução para equação,

$$\frac{dy}{dx} + p(x)y = f(x) \tag{3.52}$$

pode-se utilizar o método do fator integrante onde a função $\mu(x)$ é um fator integrante tem que satisfazer a seguinte equação

$$dy + [p(x)y - f(x)]dx = 0 \tag{3.53}$$

isto é, se tivermos a equação como citado no enuciado e multiplicarmos ambos os lados por $\mu(x)$ temos que:

$$\mu(x)dy + \mu(x)[p(x)y - f(x)]dx = 0 \tag{3.54}$$

$$\frac{\partial}{\partial x}\mu(x) = \frac{\partial}{\partial x}\mu(x)[p(x)y - f(x)] \tag{3.55}$$

ou seja,

$$\frac{d\mu}{dx} = \mu p(x) \tag{3.56}$$

é uma equação diferencial separável e pode-se determinar $\mu(x)$. Reescrevendo (3.56),

$$\frac{d\mu}{\mu} = p(x)dx. \tag{3.57}$$

Integrando ambos membros da equação, obtemos:

$$\ln|\mu(t)| = \int p(x)dx. \tag{3.58}$$

Ao aplicar a exponencial e em ambos os lados da equação (3.58), obtemos a expressão explícita para $\mu(x)$:

$$\mu = e^{\int p(x)dx}. \tag{3.59}$$

Ao observar a fórmula pode-se notar que o fator integrante é, portanto $\mu = e^{\int p(x)dx}$, em que $\int p(x)dx$ representa uma primitiva qualquer de $p(x)$. Multiplicando o fator integrante (3.59), pela equação (3.52), do enuciado, obtemos:

$$e^{\int p(x)dx}\frac{dy}{dx} + p(x)e^{\int p(x)dx}y = e^{\int p(x)dx}f(x). \tag{3.60}$$

Do primeiro membro dessa ultima euqação, obtemos

$$\frac{dy}{dx}[ye^{\int p(x)dx}], \tag{3.61}$$

então podemos escrever (3.61), como

$$\frac{dy}{dx}[ye^{\int p(x)dx}] = e^{\int p(x)dx}f(x). \tag{3.62}$$

Integrando ambos os lados, obetemos

$$e^{\int p(x)dx}y = \int e^{\int p(x)dx}f(x)dx + c. \tag{3.63}$$

Sabendo que $\mu(x) = e^{\int p(x)dx}$, temos então que

$$y(x) = (\mu(x))^{-1}\int \mu(x)f(x)dx + c(\mu(x))^{-1}. \tag{3.64}$$

Exemplo 3.5. Resolva a equação diferencial

$$(6+t^2)\frac{dy}{dt}+4ty=6t. \tag{3.65}$$

Solução: A parte à esquerda da equação 3.65 é uma combinação linear de dy/dt e y, sendo uma expressão que também se manifesta no cálculo através da regra para a derivada de um produto. De fato,

$$(6+t^2)\frac{dy}{dt}+4ty=\frac{d}{dt}((6+t^2)y). \tag{3.66}$$

Assim, de (3.65) temos

$$\frac{d}{dt}((6+t^2)y)=6t. \tag{3.67}$$

Embora, y seja desconhecida, podemos integrar a equação (3.67) em relação a t obtendo

$$(6+t^2)y=3t^2+c, \tag{3.68}$$

em que c representa uma constante de integração arbitrariamente escolhida. Ao resolver para y, obtemos

$$y=\frac{3t^2}{(6+t^2)}+\frac{c}{(6+t^2)}. \tag{3.69}$$

■

É importante chamar ateção que, a maioria das equações diferenciais lineares de primeira ordem não pode ser resolvida de maneira semelhante ao exemplo (3.5), uma vez que as expressões à esquerda do sinal de igualdade nem sempre correspondem à derivada do produto de y por outra função. No entanto, Leibniz observou que se multiplicarmos a equação diferencial por uma função específica $\mu(t)$, ela se transformará em uma forma imediatamente integrável, utilizando a regra para a derivada de um produto, semelhante ao procedimento resolvido no exemplo (3.5). Essa função $\mu(t)$ é denominada fator integrante, e nossa principal tarefa é determinar como encontrá-la para uma equação dada. Demonstraremos inicialmente como esse método opera em um exemplo e, em seguida, abordaremos seu funcionamento para a equação diferencial geral de primeira ordem na forma padrão (3.52).

Exemplo 3.6. Encontre a solução geral da equação diferencial

$$\frac{dy}{dt}+\frac{1}{2}y=\frac{1}{2}e^{\frac{t}{4}} \tag{3.70}$$

Trace o gráfico de algumas curvas integrais representativas, isto é, plote as soluções correspondentes a diferentes valores da constante arbitrária c. Além disso, determine a solução específica cujo gráfico passa pelo ponto $(0,1)$.

Soluçao: O primeiro passo é multiplicar (3.70) por uma função $\mu(t)$, ainda a determinar; assim,

$$\mu(t)\frac{dy}{dt} + \frac{1}{2}\mu(t)y = \frac{1}{2}\mu(t)e^{\frac{t}{4}} \tag{3.71}$$

A questão em pauta é se podemos selecionar $\mu(t)$ de maneira a fazer com que a parte à esquerda de (3.71) seja a derivada do produto $\mu(t)y$. Para qualquer função $\mu(t)$ diferenciável, temos

$$\frac{d}{dt}(\mu(t)y) = \mu(t)\frac{dy}{dt} + \frac{d\mu(t)}{dt}y \tag{3.72}$$

Assim, a expressão do lado esquerdo de (3.71) e a expressão do lado direito de (3.72) serão equivalentes se optarmos por $\mu(t)$ de maneira a satisfazer

$$\frac{d\mu(t)}{dt} = \frac{1}{2}\mu(t) \tag{3.73}$$

Nossa tentativa de encontrar um fator integrante será bem-sucedida se conseguirmos encontrar uma solução para (3.73). Talvez você possa reconhecer prontamente uma função que satisfaça (3.73): qual função bem conhecida do cálculo tem uma derivada igual à metade da função original? De maneira mais sistemática, podemos expressar (3.73) da seguinte forma:

$$\frac{1}{\mu(t)}\frac{d\mu(t)}{dt} = \frac{1}{2}, \tag{3.74}$$

que é a mesma coisa de

$$\frac{d}{dt}\ln|\mu(t)| = \frac{1}{2}. \tag{3.75}$$

Então, segue que

$$ln\,|\mu(t)| = \frac{1}{2}t + c \tag{3.76}$$

aplicando a exponencial em ambos os lados, obtemos

$$\mu(t) = ce^{\frac{t}{2}}. \tag{3.77}$$

A função $\mu(t)$ definida por (3.77) atua como um fator integrante para (3.70). Dado que não necessitamos do fator integrante mais geral possível, optaremos por definir $c = 1$ em (3.77) e utilizaremos $\mu(t) = e^{\frac{t}{2}}$.

Voltando à (3.70) e multiplicando pelo fator integrante $e^{\frac{t}{2}}$

$$e^{\frac{t}{2}}\frac{dy}{dt} + \frac{1}{2}e^{\frac{t}{2}}y = \frac{1}{2}e^{\frac{t}{2}}e^{\frac{t}{4}} \tag{3.78}$$

$$e^{\frac{t}{2}}\frac{dy}{dt} + \frac{1}{2}e^{\frac{t}{2}}y = \frac{1}{2}e^{\frac{3t}{4}}. \tag{3.79}$$

Pela escolha do fator integrante que fizemos, a expressão à esquerda de (3.79) é a derivada de $e^{\frac{t}{2}}y$. Dessa forma, (3.79) toma a seguinte forma:

$$\frac{d}{dt}(e^{\frac{t}{2}}y) = \frac{1}{2}e^{\frac{3t}{4}}. \tag{3.80}$$

Integrando ambos os lados de (3.80), obtemos

$$(e^{\frac{t}{2}}y) = \int \frac{1}{2}e^{\frac{3t}{4}}dt. \tag{3.81}$$

Aplicando integração por substituição chamando $u = \frac{3t}{4}$, $du = \frac{3}{4}dt$, $dt = \frac{4}{3}du$, obtemos:

$$\frac{1}{2}\int e^u \frac{4}{3}\, du. \tag{3.82}$$

Aplicando a regra de integração para mover a constante , temos

$$\frac{1}{2}\cdot\frac{4}{3}\int e^u du \tag{3.83}$$

Assim, Temos:

$$\frac{1}{2}\cdot\frac{4}{3}e^u \tag{3.84}$$

Substituindo $u = \frac{3t}{4}$, na equação acima, obtemos

$$\frac{1}{2}\cdot\frac{4}{3}e^{\frac{3t}{4}} \tag{3.85}$$

Simplificando

$$\frac{4e^{\frac{3t}{4}}}{2\cdot 3} \tag{3.86}$$

$$\frac{4e^{\frac{3t}{4}}}{6} \tag{3.87}$$

$$\frac{2e^{\frac{3t}{4}}}{3} \tag{3.88}$$

$$\frac{2}{3}e^{\frac{3t}{4}} \tag{3.89}$$

Por fim,

$$(e^{\frac{t}{2}}y) = \int \frac{1}{2}e^{\frac{3t}{4}}\, dt = \frac{2}{3}e^{\frac{3t}{4}} + c \tag{3.90}$$

$$(e^{\frac{t}{2}}y) = \frac{2}{3}e^{\frac{3t}{4}} + c \tag{3.91}$$

Dividindo ambos os lados por $e^{\frac{t}{2}}$, obtemos

$$\frac{e^{\frac{t}{2}}y}{e^{\frac{t}{2}}} = \frac{\frac{2}{3}e^{\frac{3t}{4}}}{e^{\frac{t}{2}}} + \frac{c}{e^{\frac{t}{2}}} \tag{3.92}$$

$$y = \frac{\frac{2}{3}e^{\frac{3t}{4}}}{e^{\frac{t}{2}}} + \frac{c}{e^{\frac{t}{2}}}. \tag{3.93}$$

Simplificado e usando as propriedades de frações, obtemos

$$\frac{\frac{2e^{\frac{3t}{4}}}{3}}{e^{\frac{t}{2}}} = \frac{2e^{\frac{3t}{4}}}{3e^{\frac{t}{2}}} = \frac{2}{3}e^{\frac{t}{4}}. \tag{3.94}$$

Logo, podemos concuir que que a solução geral da equação diferencial (3.70) é da forma

$$y(t) = \frac{2e^{\frac{t}{4}}}{3} + \frac{c}{e^{\frac{t}{2}}}. \tag{3.95}$$

Para encontrar a solução específica que passa pelo ponto $(0,1)$, substituimos $t = 0$ e $y = 1$ na solução. Então:

$$1 = \frac{2}{3}e^{\frac{0}{4}} + ce^{-\frac{0}{2}} \tag{3.96}$$

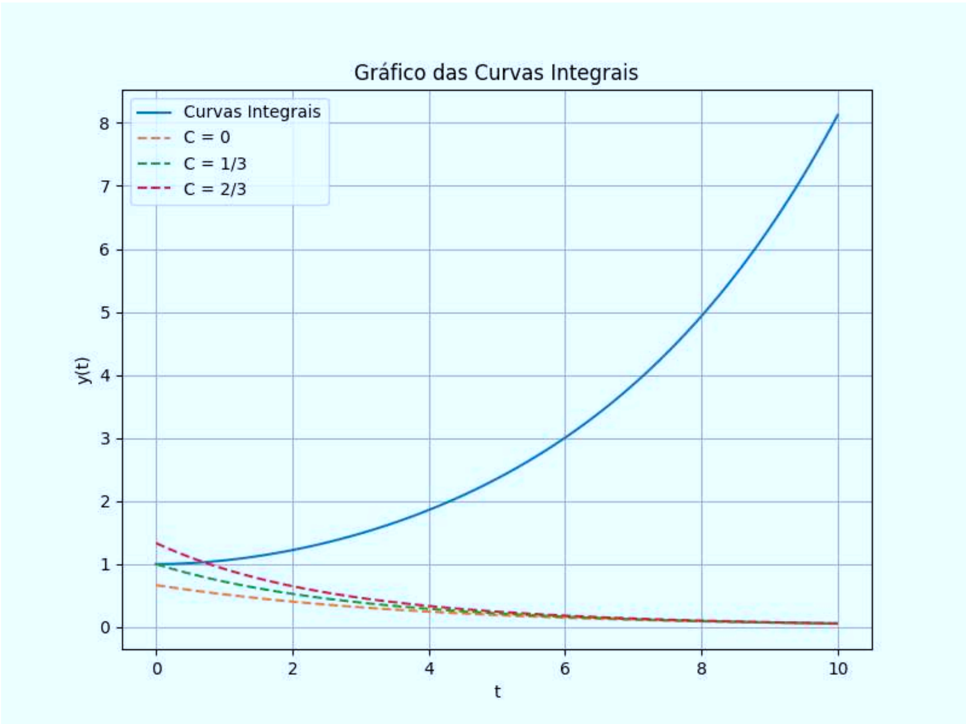
$$c = \frac{1}{3}. \tag{3.97}$$

Logo,

$$y = \frac{2}{3}e^{\frac{t}{4}} + \frac{1}{3}e^{-\frac{t}{2}} \tag{3.98}$$

A solução contendo o ponto $(0,1)$ corresponde à curva como descrito no gráfico abaixo:

Figura 3 – Gráfico da solução



Fonte: Elaborada pelo autor

Observe que o campo de direções refere-se à representação gráfica das direções das soluções da equação diferencial em vários pontos do plano (t, y). Para essa equação diferencial específica, o campo de direções indicaria como as soluções se comportam em diferentes pontos do plano. Por exemplo, indica se as soluções estão aumentando ou diminuindo em determinadas regiões do plano.

Para as curvas integrais, que são as soluções particulares da equação diferencial. Cada curva integral corresponde a uma solução única da equação diferencial. No contexto deste texto, as curvas integrais da equação diferencial são representadas no plano (t, y), mostrando como a função y varia em relação a t.

Curva azul-escuro contém o ponto $(0, 1)$ Isso significa que uma das curvas integrais (representada pela curva azul-escuro) passa pelo ponto $(0, 1)$. Isso sugere que a solução correspondente dessa curva integral tem o valor de y igual a 1 quando $t = 0$. Observe que o gráfico apresenta as curvas de integrais, onde a linha azul, conhecida como a curva integral, é crescente. A curva inicial é representada pela linha amarela pontilhada, onde $c = 0$. Além disso, a linha verde do gráfico representa outra curva de integral para $c = \frac{1}{3}$. Por fim, a linha vermelha corresponde à curva de integral para $c = \frac{2}{3}$. ■

4 APLICAÇÕES DAS EQUAÇÕES DIFERENCIAIS NAS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

No dinâmico cenário das Ciências Farmacêuticas, a aplicação das equações diferenciais se destaca como um alicerce crucial, proporcionando uma compreensão mais profunda dos processos biológicos e químicos envolvidos no desenvolvimento, formulação e administração de fármacos. Este capítulo explora a intricada interseção entre a matemática e a farmacologia, ressaltando a importância fundamental das equações diferenciais na modelagem de fenômenos complexos. Ao revelar os mistérios por trás das reações químicas, da farmacocinética e da dinâmica de sistemas biológicos, buscamos oferecer uma visão enriquecedora sobre como a Matemática se torna uma ferramenta indispensável na otimização de processos farmacêuticos e no avanço da pesquisa e desenvolvimento de novas terapias. Explore conosco as nuances matemáticas que sustentam os progressos científicos no campo das Ciências Farmacêuticas, em que as equações diferenciais desempenham um papel fundamental na busca por soluções inovadoras e eficazes para a promoção da saúde.

4.1 Modelagem Matemática em Ciências Farmacêuticas

Nesta seção dedicada à modelagem matemática em Ciências Farmacêuticas, exploraremos a fascinante convergência entre a precisão dos números e o mundo dos medicamentos. Inicialmente, destacaremos a necessidade de modelagem matemática, elucidando como essa abordagem quantitativa se torna imprescindível para compreender e aprimorar os processos farmacêuticos. Em seguida, adentraremos o intrigante universo dos fenômenos farmacêuticos modelados por equações diferenciais, em que examinaremos como essas equações se tornam ferramentas poderosas na descrição matemática de eventos críticos, como absorção, distribuição e resposta terapêutica. Juntos, esses temas revelam a relevância crucial da modelagem matemática para a inovação e eficácia nas ciências farmacêuticas.

Um método matemático pode ser empregado para descrever um evento natural usando elementos e operações matemáticas, visando a produção de entendimento. A prática de modelagem tem ganhado destaque crescente na progressão da investigação biológica e bioquímica, facilitando a diminuição da lacuna entre a obtenção de dados e a experimentação de mecanismos, disponibilizando um conjunto de instrumentos analíticos e computacionais, assegura Banwarth-Kuhn e Sindi (2020).

4.1.1 Necessidade de Modelagem Matemática

De acordo com Vilaça *et al.* (2020), a Matemática desempenha um papel fundamental em diversas disciplinas científicas e em diversas esferas da tecnologia. De forma abrangente, ela sustenta os processos de análise de dados, incluindo interpretação gráfica e estatísticas. Além disso, fornece conhecimentos avançados essenciais para a modelagem em diferentes contextos. Com isso, a autora destaca a capacidade da matemática de fornecer conhecimentos avançados essenciais para a modelagem em diferentes contextos ressalta sua versatilidade e importância na solução de problemas complexos. Em última análise, a citação sublinha o papel transcendental da matemática como uma ferramenta indispensável que permeia e enriquece a pesquisa científica e o desenvolvimento tecnológico.

A Matemática desempenha um papel crucial na abordagem de desafios encontrados tanto nas práticas profissionais dos farmacêuticos quanto no percurso acadêmico dos alunos. Conforme destacado por D'Ambrosio (1993), encoraja os estudantes a apresentarem propostas de solução, explorarem diversas possibilidades, formularem hipóteses, fundamentarem seus raciocínios e validarem suas conclusões pessoais. D'Ambrósio ressalta que respostas inicialmente consideradas "incorretas"constituem uma valiosa contribuição para o processo de aprendizado, devendo ser examinadas e aproveitadas para a geração de novos conhecimentos, o surgimento de novas questões, o estímulo a novas investigações ou o aprimoramento das ideias preexistentes.

No âmbito do ensino de matemática na área da saúde, Klug e Ramos (2013), ressaltam a relevante responsabilidade conferida aos professores de matemática que lecionam em cursos desse domínio. Isso decorre da necessidade de os futuros profissionais, ao compreenderem os cálculos matemáticos essenciais, conseguirem abordar questões relacionadas à administração de medicamentos. Considerando a crucial importância dessas habilidades, esses profissionais, muitas vezes responsáveis pelo destino de vidas, devem desempenhar suas funções com zelo e competência.

4.1.2 Fenômenos Farmacêuticos Modelados por Equações Diferenciais

Fenômenos farmacêuticos modelados por equações diferenciais refere-se à aplicação de equações diferenciais para descrever e compreender os diversos processos e eventos que ocorrem no âmbito das ciências farmacêuticas. Nesse contexto, fenômenos farmacêuticos podem incluir a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de medicamentos (farmacocinética), bem como a resposta do organismo a esses medicamentos (farmacodinâmica).

Ao utilizar equações diferenciais, é possível formular modelos matemáticos que representam as mudanças quantitativas ao longo do tempo nesses fenômenos farmacêuticos. Esses modelos podem auxiliar na previsão, análise e otimização de processos farmacêuticos, contribuindo para uma compreensão mais aprofundada dos efeitos e comportamentos dos medicamentos no organismo. Essa abordagem matemática é valiosa para a pesquisa e o desenvolvimento na área farmacêutica, permitindo uma melhor compreensão e controle dos processos relacionados aos medicamentos.

A utilização da modelagem matemática desempenha uma função essencial na elucidação de fenômenos complexos que ocorrem no âmbito farmacêutico. A aplicação de equações diferenciais oferece uma abordagem analítica para a representação das dinâmicas temporais envolvidas em diversos processos farmacêuticos, proporcionando uma compreensão mais aprofundada e refinada desses sistemas. Abaixo são apresentados exemplos de fenômenos farmacêuticos que podem ser eficientemente representados por meio de equações diferenciais.

4.1.2.1 Farmacocinética

Segundo os estudos de Wagner (1981), o pesquisador F. H. Dost foi o primeiro a apresentar estudos sobre farmacocinética, em 1953, no texto *Der Blitzspiegel-Kinetic der Konzentrationsabläufe in der Freiflässigkeit (Dost, 1953).* A expressão "farmacocinética"tem uma significação literal relacionada à dinâmica dos medicamentos, e suas primeiras análises originaram-se da equação empregada para descrever a cinética enzimática de *Michaelis-Menten.*

A área da farmacocinética, a qual se dedica ao estudo da absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de substâncias medicamentosas no organismo, é comumente representada por meio de equações diferenciais ordinárias. Tais modelos auxiliam na antecipação das concentrações plasmáticas ao longo do tempo e na otimização da administração para atingir os níveis terapêuticos desejados.

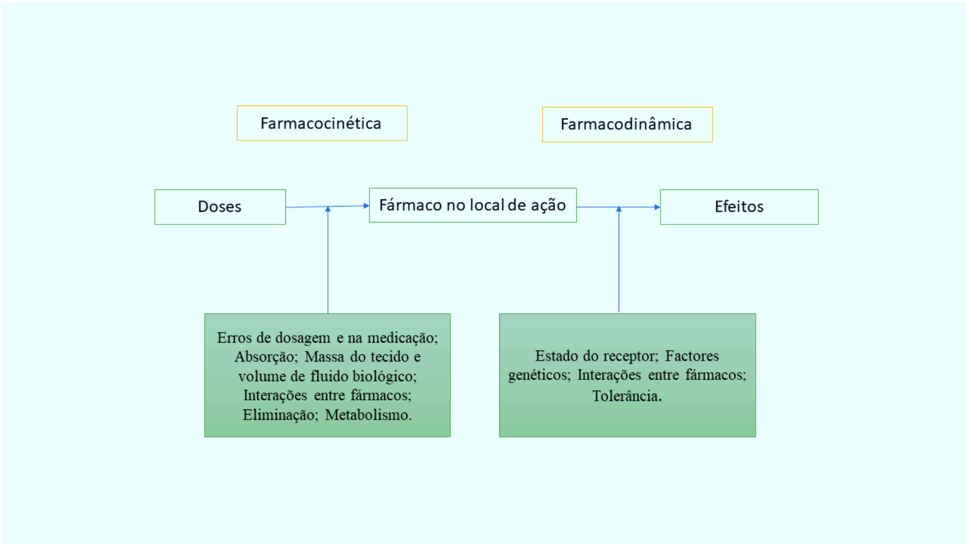
O objetivo primordial dos modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos é identificar propriedades fundamentais de uma substância em ambiente biológico, permitindo a descrição e previsão do trajeto dessa substância, assim como seus efeitos no organismo humano em situações de saúde e doença Cavalheiro e Comarella (2016). A fim de desvendar o funcionamento e a avaliação dos modelos, é imperativo, num primeiro momento, internalizar os conceitos essenciais em farmacocinética.

4.1.2.2 Farmacodinâmica

A modelagem farmacodinâmica busca estabelecer uma correlação entre a concentração do medicamento e seus efeitos no organismo. Utiliza equações diferenciais para modelar as mudanças nas concentrações de mediadores celulares ao longo do tempo, permitindo uma compreensão aprofundada dos efeitos terapêuticos e adversos. A farmacodinâmica, responsável por explora os efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos, é fundamental para investigar os impactos dos medicamentos em nível molecular e comportamental segundo DeLucia (2014).

É fundamental fazer uma distinção entre os conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica. De acordo com os estudos de Silva (2013), embora relacionadas entre si, a farmacodinâmica, representa a etapa final para alcançar o efeito terapêutico desejado, analisa a magnitude dos efeitos da substância ativa no corpo ao longo do tempo após sua administração. Geralmente, observa-se uma relação direta entre os efeitos farmacológicos e a concentração de fármaco nos receptores do local alvo. Isso significa que à medida que a concentração do fármaco nos receptores aumenta, a intensidade dos efeitos farmacológicos também aumenta. Na Figura 4 abaixo, apresentamos a relação entre a farmacocinética e os diversos elementos que influenciam o efeito terapêutico de um fármaco.

Figura 4 – Relação da farmacocinética e farmacodinâmica



Fonte: Elaborada pelo autor

Nesse contexto específico, conforme Neto (2012), a condução de experimentos é essencial, uma vez que a simulação numérica tem limitações para calcular os valores das concentrações. A integração desses dois modelos é denominada modelagem PK/PD (Farmacocinética/Farmacodinâmica), em que a presença simultânea de um perfil de concentração e uma análise da resposta do organismo a essa curva estabelece não apenas uma relação entre concentração e tempo, mas também entre tempo e a reação desencadeada nos organismos.

4.2 Aplicações

Nesta seção, exploraremos as aplicações clássicas das equações diferenciais, em especial nas ciências farmacêuticas. As equações diferenciais têm desempenhado um papel fundamental em diversas áreas da ciência e engenharia, oferecendo ferramentas poderosas para modelar fenômenos dinâmicos e compreender a evolução de sistemas ao longo do tempo.

4.2.1 Problemas de crescimento e decaimento exponencial

O crescimento e o decaimento exponencial são conceitos matemáticos que descrevem a expansão ou redução de uma quantidade ao longo do tempo, de acordo com uma taxa proporcional à quantidade presente. Esses fenômenos são comumente modelados através de equações diferenciais, que expressam a taxa de variação da quantidade em relação ao tempo. Para formular esses padrões em um modelo matemático, assumimos que $y(t)$ representa a quantidade existente no tempo t. A qualquer momento, a velocidade de crescimento (ou decrescimento) da quantidade é representada por, $\frac{dy}{dt}$ em que é importante notar que qualquer velocidade é, essencialmente, uma derivada. Portanto, afirmar que "a velocidade de crescimento é proporcional à quantidade existente" pode ser expresso matematicamente como:

$$\frac{dy}{dt} = ky \tag{4.1}$$

Por outro lado, a expressão do tipo "a velocidade de decaimento é proporcional à quatidade existente"é escrito matematicamente pela equação

$$-\frac{dy}{dt} = ky \tag{4.2}$$

A inclusão do sinal de menos é crucial, porque $\frac{dy}{dt}$ o sinal negativo indica diminuição ao longo do tempo, enquanto a velocidade é sempre positiva.

As equações anteriormente citadas exemplificam modelos de equações diferenciais lineares homogêneas e também de variáveis separáveis. Nessas expressões, o parâmetro k simboliza uma constante de proporcionalidade positiva, cuja determinação pode ser realizada através de procedimentos experimentais.

Exemplo 4.1. *A esterilização de injetáveis é usualmente feita através de um processo de esterilização por calor em autoclave. A taxa de mortalidade de microorganismos submetidos a um processo letal térmico é proporcional ao número de microrganismos existentes em cada instante. Pretende-se esterelizar a* 121 °C *um lote de injetáveis contaminados com* 120 *colónias de Bacillus stearothermophilus até que a contamiação final seja somente* 10^{-6} *colônias. Sabendo que a* 121 °C *o tempo que demora para que o número de indivíduos de uma colônias da estirpe referida a diminuir para metade do seu valor inicial é de* 30 *segundos, determine o tempo que o lote deve permanecer no autoclave.*

Solução:

"A taxa de mortalidade é proporcional ao número de microrganismos existentes em cada instante"

Utilizando N para representar o número de microrganismos existentes num dado instante, a tradução matemática da frase anterior é da forma

$$-\frac{dN}{dt} = kN \tag{4.3}$$

ou seja, uma equação diferencial de variáveis separáveis em que a incógnita é a função $N(t)$.

Resolvendo pelo método da separação de variáveis:

$$-\frac{dN}{dt} = kN \tag{4.4}$$
$$\frac{dN}{dt} = -kN \tag{4.5}$$
$$\frac{dN}{N} = -kdt \tag{4.6}$$

Integrando ambos os lados,

$$\int \frac{dN}{N} = \int -kdt \tag{4.7}$$
$$\int \frac{dN}{N} = -k \int dt \tag{4.8}$$
$$\ln|N| = -kt + c \tag{4.9}$$
$$\ln N = -kt + c. \tag{4.10}$$

Aplicando a exponencial e, em ambos os lados, obtemos,

$$N = e^{-kt+c} \tag{4.11}$$
$$N = c_1 e^{-kt}, c_1 = e^c. \tag{4.12}$$

Para determinar as constantes k e c_1, faça $t = 0, N = 120$ $T = 30, N = \frac{N_0}{2}$. Então, obtemos

$$\begin{cases} 120 = c_1 e^{-k\times 0} \\ \frac{120}{2} = c_1 e^{-30k}, \end{cases} \tag{4.13}$$

ou seja,

$$\begin{cases} c_1 = 120 \\ \frac{120}{2} = c_1 e^{-30k} \end{cases} \iff \begin{cases} c_1 = 120 \iff \frac{1}{2} = e^{-30k} \end{cases} \tag{4.14}$$

Aplicando a logaritmo natural em ambos os lados

$$\begin{cases} \ln\left(\frac{1}{2}\right) = -30k\ln(1) \end{cases} \iff \begin{cases} \ln\left(\frac{1}{2}\right) = -30k \end{cases} \iff \begin{cases} -30k = \ln\left(\frac{1}{2}\right) \end{cases} \tag{4.15}$$

Dividindo ambos os lados por -30, obtemos:

$$\begin{cases} c_1 = 120 \\ k = \frac{\ln\left(\frac{1}{2}\right)}{-30} = 0,02310s^{-1} \end{cases} \tag{4.16}$$

substituindo, k em (4.12), obtemos $N(t) = 120e^{-0,02310t}$. Dessa forma, para $n(t) = 10^{-6}$, temos, $10^{-6} = 120e^{-0,02310t}$

$$120e^{-0,02310t} = 10^{-6} \tag{4.17}$$

dividindo tudo por 120

$$\frac{120e^{-0,02310t}}{120} = \frac{10^{-6}}{120} \iff e^{-0,02310t} = \frac{10^{-6}}{120} \tag{4.18}$$

simplificando $\frac{10^{-6}}{120}$,obtemos:

$$\frac{10^{-6}}{120} = \frac{(2 \cdot 5)^{-6}}{2^3 \cdot 3 \cdot 5} = \frac{2^{-6} \cdot 5^{-6}}{2^3 \cdot 3 \cdot 5} \tag{4.19}$$

aplicando proriedades de expoentes, obtemos:

$$\frac{2^{-6}}{2^3} = \frac{1}{2^{3-(-6)}} \iff \frac{5^{-6}}{3 \cdot 5 \cdot 2^{3-(-6)}} \iff \frac{5^{-6}}{3 \cdot 5 \cdot 2^9} \tag{4.20}$$

aplicando as propriedades de expoente em 5^{-6}, obtemos:

$$\frac{5^{-6}}{5} = \frac{1}{5^{1-(-6)}} = \frac{1}{5^7}, \tag{4.21}$$

ou seja,

$$\frac{5^{-6}}{3 \cdot 5 \cdot 2^9} = \frac{1}{5^7 \cdot 3 \cdot 2^9} \iff \frac{1}{78.125 \cdot 3 \cdot 512} = \frac{1}{120000000}. \tag{4.22}$$

Como,

$$e^{-0,02310t} = \frac{1}{120000000} \tag{4.23}$$

aplicando logaritmo natural com suas propriedades:

$$\ln(e^{-0,02310t}) = \ln\left(\frac{1}{120000000}\right) \tag{4.24}$$

$$-0,02310t = \ln\left(120000000\right)^{-1} \tag{4.25}$$

$$-0,02310t \approx 18,603 \tag{4.26}$$

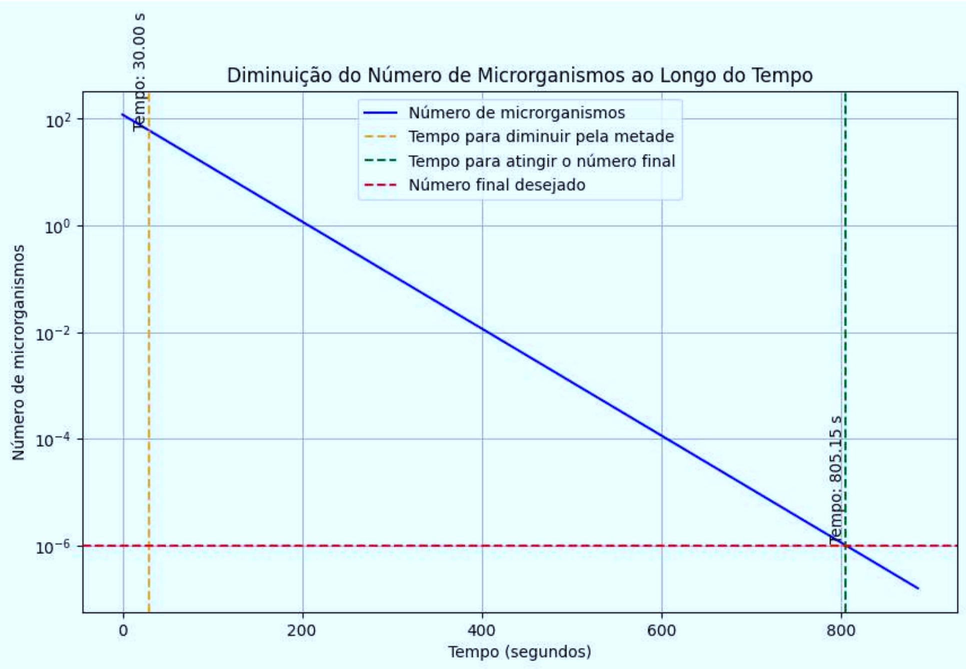
dividindo ambos os lados por $-0,02310$

$$t = \frac{18,603}{-0,02310} = 805s = 13 \text{ mn } 25 \text{ s} \tag{4.27}$$

Portanto, o lote deve permanecer no autoclave aproximadamente 13 minutos e 25 segundos, observe o gráfico abaixo.

No gráfico apresentado, percebemos a redução do número de microorganismos ao longo do tempo. Nota-se que as diferentes linhas representam aspectos distintos desse

Figura 5 – Diminuição do número de microorganismos ao longo do tempo



Fonte: Elaborada pelo autor

processo. A linha azul reflete o número de microorganismos em cada ponto temporal, enquanto a linha amarela tracejada indica o tempo necessário para a redução pela metade desse número. Além disso, a linha verde representa o tempo requerido para alcançar o número final desejado, e por último, a linha vermelha destaca este número final desejado. Essa representação visual permite uma compreensão clara da dinâmica de redução dos microorganismos ao longo do tempo, fornecendo informações cruciais para análises e tomadas de decisão no contexto em questão. ■

4.2.2 Epidemiologia. Disseminação de uma doença numa comunidade

A epidemiologia, é um campo da ciência da saúde, que se concentra na análise da distribuição e dos fatores determinantes das doenças em populações humanas. Seu objetivo é compreender a frequência, as causas e os métodos de prevenção e controle de doenças em comunidades. A investigação da disseminação de doenças em comunidades é um dos aspectos centrais abordados pela epidemiologia. Em suma, a epidemiologia desempenha um papel crucial ao fornecer informações essenciais para a prevenção e controle de surtos e epidemias, evidenciado especialmente em contextos como a pandemia, em que a colaboração entre epidemiologistas, profissionais de saúde e autoridades é primordial para salvaguardar a saúde pública.

Para Lima (2018), desde os tempos medievais, quando doenças de rápida propagação causaram devastação em larga escala, a humanidade tem procurado maneiras de controlá-las. Essas doenças, que se espalham rapidamente e resultam em um grande número de mortes em um curto período de tempo, são conhecidas como epidemias.

Considere uma população L de indivíduos impactada por uma doença. A análise lógica sugere que, a cada momento, a taxa de propagação da doença na comunidade estará intrinsecamente ligada ao número de indivíduos já acometidos pela doença e à quantidade ainda saudável. A probabilidade de transmissão da doença aumenta à medida que o número de indivíduos doentes cresce, mas simultaneamente diminui, pois há menos indivíduos saudáveis disponíveis. Para traduzir essas observações em um modelo matemático, suponha que $y(t)$ represente o número de indivíduos doentes no instante t, ou seja, o número de indivíduos saudáveis no mesmo instante é $L - y$. Observe que a medida que y aumenta, $L - y$ diminui.

A equação diferencial que descreve este cenário é da forma:

$$\frac{dy}{dt} = ky(L - y) \tag{4.28}$$

O estudo de Barreira (2014) diz que a velocidade da propagação (que é igual à derivada) é proporcional ao produto do número de indivíduos doentes pelo número de indivíduos saudáveis em cada instante.

A equação diferencial em questão é *não-linear* e envolve *variáveis separáveis*. A constante de proporcionalidade positiva, representada por k, depende tanto da natureza da doença quanto do comportamento da população. Supondo que o número de indivíduos doentes em um determinado momento seja conhecido, por exemplo, $y = y_0$ quando $t = 0$, a expressão geral que descreve o número de indivíduos doentes para qualquer tempo $t, y(t)$, pode ser obtida ao resolver o seguinte problema de valor inicial (PVI).

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = ky(L - y), \\ y(0) = y_0 \end{cases} \tag{4.29}$$

Exemplo 4.2. *Suponha que uma escola localizada na cidade de Picuí-PB, Brasil, abriga* 800 *estudantes. Após as férias do são joão,* 45 *dos alunos regressam com gripe. Cinco dias depois o número de alunos com gripe já ascende a* 93

(a) *Utilize o modelo anterior para analisar este problema. Comece por estabelecer o problema de valor inicial que o descreve. Resolva-o e determine a constante de proporcionalidade k.*

(b) *Determine o número de alunos infectados ao fim de quatro semanas,diante do cenário.*

Solução: a) De acordo com o modelo, a função $y(t)$ que representa o número de alunos infectados ao longo do tempo satisfaz a equação

$$\frac{dy}{dt} = ky(L - y) \tag{4.30}$$

com $\quad L = 800, \quad y(0) = 45 \quad e \quad y(5) = 93$, temos uma equação diferencial não-linear de variáveis separáveis:

$$\frac{dy}{dt} = ky(800 - y) \tag{4.31}$$

$$\frac{dy}{y(800 - y)} = kdt. \tag{4.32}$$

Integrando ambos os lados, obtemos

$$\int \frac{dy}{y(800 - y)} = \int kdt. \tag{4.33}$$

Note que, teremos que recorrer á decomposição em frações parciais para avaliar a primeira integral do lado esquerdo, então segue que

$$\frac{1}{y(800 - y)} = \frac{A}{y} + \frac{B}{800 - y} \iff \frac{1}{y(800 - y)} = \frac{A(800 - y) + By}{y(800 - y)}, \tag{4.34}$$

multilicando ambos os lados pelo denominador

$$\frac{1 \cdot y(800 - y)}{y(800 - y)} = \frac{A(y - 800) + Byy(800 - y)}{y(800 - y)} \tag{4.35}$$

$$1 = 800A - yA + By, \tag{4.36}$$

isolando y, cgegamos a expressão

$$1 = 800A - y(A - B), \tag{4.37}$$

resolvendo os parâmetros desconhecidos em forma de sistemas

$$\begin{cases} 1 = 800A \\ 0 = A - B \end{cases} \iff \begin{cases} A = \frac{1}{800} \\ 0 = \frac{1}{800} - B \end{cases} \tag{4.38}$$

$$\iff \begin{cases} A = 0,00125 \\ 0 + B = \frac{1}{800} - B + B \end{cases} \tag{4.39}$$

$$\iff \begin{cases} A = 0,00125 \\ B = 0,00125. \end{cases} \tag{4.40}$$

Por consequência,

$$\int \frac{dy}{y(800 - y)} = \int kdt \tag{4.41}$$

$$\int \left(\frac{A}{y} + \frac{B}{800 - y} \right) dy = k \int dt. \tag{4.42}$$

Substituindo os valores de A e B, obtemos

$$\int \left(\frac{0,00125}{y} + \frac{0,00125}{800 - y} \right) dy = k \int dt, \tag{4.43}$$

agora, aplicando a propriedade de soma de integrais,

$$0,00125 \int \frac{dy}{y} + 0,00125 \int \frac{1}{800 - y} dy = kt + c. \tag{4.44}$$

Para a seguda integral vamos aplicar a regra por substituição fazendo $u = 8000 - y$, $du = 1dy$, $dy = -1du$

$$\int \frac{1}{800 - y} dy = \int \frac{1}{u}(-1)du \tag{4.45}$$

$$= \int -\frac{1}{u} du \tag{4.46}$$

$$= -\int \frac{1}{u} du \tag{4.47}$$

$$= -\ln |u|, \tag{4.48}$$

substituindo na equação $u = 800 - y$, obtemos

$$\int \frac{1}{800 - y} dy = -\ln |800 - y| + c, \tag{4.49}$$

logo,

$$0,00125 \ln |y| - 0,00125 \ln |800 - y| = kt + c, \tag{4.50}$$

isolando $0,00125$ e aplicando a regra dos logaritmos,

$$0,00125 \cdot (\ln |y| - \ln |800 - y|) = kt + c \tag{4.51}$$

$$0,00125 \cdot \ln \left| \frac{y}{800 - y} \right| = kt + c. \tag{4.52}$$

Como $\frac{y}{800-y}$ é sempre positivo podemos omitir o módulo, então

$$\ln \left(\frac{y}{800 - y} \right) = \frac{k}{0,00125} t + \frac{c}{0,00125} \tag{4.53}$$

aplicando a exponencial em ambos os lados, obtemos

$$\frac{y}{800 - y} = e^{\frac{k}{0,00125} t} \cdot e^{\frac{c}{0,00125}} \tag{4.54}$$

$$\tag{4.55}$$

fazendo $c_1 = \frac{c}{0,00125}$, obtemos

$$\frac{y}{800 - y} = c_1 e^{\frac{k}{0,00125} t}. \tag{4.56}$$

Note que, as constantes c_2 e k podem ser enontradas a partir de resultados já obtidos. Como $y(0) = 45$ que é após as férias do são joão, 45 dos alunos regressam com gripe, ou seja, no tempo igual a zero 45 dos 800 apareceram com gripe. Substituindo em (4.53), teremos

$$\frac{45}{800-45} = c_1 e^{\frac{k}{0,00125}(0)} \tag{4.57}$$

$$\frac{45}{755} = c_1 \tag{4.58}$$

$$c_1 = 0,05960 \tag{4.59}$$

Para $y(5) = 93$, supomos que após 5 dias de aulas 93 alunos estavam com gripe. Logo, substituindo em (4.53), obtemos

$$\frac{93}{800-93} = 0,05960 e^{\frac{k}{0,00125}5} \tag{4.60}$$

$$0.13154 = 0,05960 e^{4000k} \tag{4.61}$$

$$0,05960 e^{4000k} = 0,13154 \tag{4.62}$$

$$e^{4000k} = \frac{0,13154}{0,05960}, \tag{4.63}$$

aplicando logaritmo natural em ambos os lados

$$4000k = \ln\left(\frac{0,13154}{0,05960}\right) \tag{4.64}$$

$$k = \frac{\ln\left(\frac{0,13154}{0,05960}\right)}{4000} \tag{4.65}$$

$$k = 0,00019 \tag{4.66}$$

$$k = 1,9 \times 10^{-4} \quad dia. \tag{4.67}$$

Concluindo, o número de estudantes infectados ao fim de t dias é dado pela seguinte expressão

$$\frac{y}{800-y} = 0,05960 e^{0,00019t}. \tag{4.68}$$

b) Quatro semanas são 28 dias úteis , logo, substituindo t por 28, obtemos

$$\frac{y}{800-y} = 0,05960 e^{0,00019\times 28} \tag{4.69}$$

$$\frac{y}{800-y} = 12,18127, \tag{4.70}$$

multiplicando ambos os lados por $800 - y$,

$$\frac{y}{800-y}(800-y) = 12,18127(800-y) \tag{4.71}$$

$$y = 12,18127(800-y) \tag{4.72}$$

multiplicando por 100 ambos os lados,

$$100y = 1218(800 - y) \cdot 100 \tag{4.73}$$

$$100y = 1218(800 - y) \tag{4.74}$$

$$100y = 974400 - 1218y \tag{4.75}$$

passando $1218y$ para o lado esquerdo,

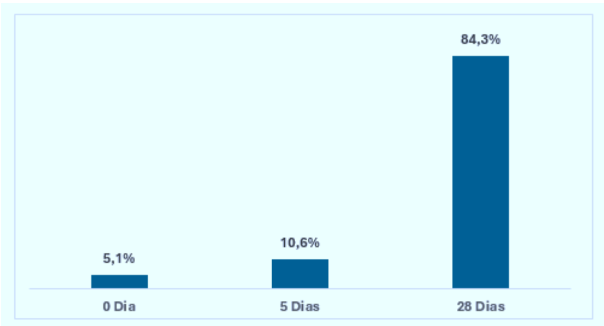
$$1318y = 974400 \tag{4.76}$$

$$y = \frac{974400}{1318} \tag{4.77}$$

$$y \approx 739 \quad estudantes. \tag{4.78}$$

Notamos que, em uma circunstância semelhante, a propagação da gripe é rápida. Após o São João, o número de estudantes com gripe aumentou para 45. Cinco dias mais tarde, esse número aumentou para 93. Ao completar quatro semanas, ou seja, 28 dias de aulas, aproximadamente 739 alunos já estavam infectados pela gripe, restando apenas 61 sem terem sido afetados. Com base na rápida disseminação da doença, é altamente provável que todos venham a ser afetados pela gripe, observe graficamente para um melhor entendimento na figura abaixo.

Figura 6 – Número de alunos infectados



Fonte: Elaborado pelo autor

Diante da análise deste gráfico, que apresenta a quantidade de alunos infectados, decidiu-se empregar um gráfico de barras para proporcionar uma visualização mais clara da situação. ■

4.2.3 Absorção de Drogas

As drogas são uma substância química capaz de modificar processos fisiológicos ou bioquímicos no organismo humano. As drogas podem ser usadas como medicamento. Uma questão essencial na farmacologia é compreender a diminuição da concentração de uma substância no sangue de um paciente. Esse entendimento é crucial para determinar a dose apropriada a ser administrada e o intervalo de tempo entre cada aplicação.

As equações diferenciais são amplamente aplicadas na modelagem matemática da absorção de drogas no corpo humano. A absorção de drogas refere-se ao processo pelo qual uma substância química é transferida do local de administração para a corrente sanguínea. Isso pode ocorrer através de várias vias, como administração oral, intravenosa, transdérmica, entre outras.

A modelagem da absorção de drogas geralmente envolve a utilização de equações diferenciais para descrever a cinética da absorção. Existem várias abordagens para modelar esse processo, e uma das mais comuns é o uso de equações diferenciais ordinárias.

As equações diferenciais ordinárias são frequentemente usadas para modelar a absorção de drogas após administração oral. Um exemplo simples seria a modelagem da concentração de droga no intestino ou no estômago ao longo do tempo após a ingestão. Isso pode ser representado por uma equação diferencial ordinária que descreve a taxa de mudança da concentração da droga em relação ao tempo, levando em consideração processos de absorção, distribuição e eliminação.

De acordo com Bassanezzi e Jr (1988), um aspecto crucial em farmacologia é compreender a diminuição da concentração de uma droga na corrente sanguínea de um paciente. Esse entendimento é essencial para determinar a quantidade adequada da droga a ser administrada e o intervalo de tempo necessário entre cada dose.

Uma forma simplificada do modelo surge quando assumimos que a taxa de variação da concentração é proporcional à própria concentração da droga na corrente sanguínea, o que pode ser expresso matematicamente como:

$$\frac{dy}{dt} = -ky \tag{4.79}$$

em que $k > 0$ é um parâmetro constante determinado por meio de experimentos. Note que a equação diferencial ordinária acima é linear de primeira ordem e separável, assim resolvendo, obtemos

$$\frac{dy}{dt} = -ky \Rightarrow dy = -kydt, \tag{4.80}$$

pasando y divindindo o lado direto

$$\frac{1}{y}dy = -kdt, \tag{4.81}$$

integrando ambos os lados

$$\int \frac{1}{y}dy = \int -kdt \Rightarrow \ln|y| = -kt + c \tag{4.82}$$

aplicando exponencial, temos a solução

$$y = e^{-kt} + c. \tag{4.83}$$

Vamos considerar que um paciente recebe uma dose inicial y_0, que é absorvida instantaneamente pelo sangue no momento $t = 0$. Geralmente, (o tempo de absorção da droga é significativamente menor em comparação com o intervalo de tempo entre as administrações das doses).

A solução geral da equação, então, é dada por

$$y = y_0 e^{-kt} \tag{4.84}$$

Vamos considerar que após um intervalo de tempo T, uma segunda dose com a mesma quantidade seja administrada. Nesse caso, teremos então:

- Quantidade de droga no sangue imediatamente antes da segunda dose

$$y(T_-) = y_0 e^{-kt} \tag{4.85}$$

- Quantidade de droga logo após a aplicação da segunda dose

$$y(T_+) = y_0 e^{-kt} + y_0 \tag{4.86}$$

e assim, $y(t) = y_0(1 + e^{-kt})e^{-k(t-T)}$ nos dá a quantidade de droga o sangue num instante de $t \geq T$

Prosseguindo com o processo de tratamento, ao administrarmos a injeção da quantidade y_0 ao final de cada intervalo de tempo igual a T, conseguimos

$$y(2T_-) = y_0(1 + e^{-kt})e^{-kt} \quad e \quad y(2T_+) = y_0(1 + e^{-kt})e^{-kt} + y_0 \tag{4.87}$$

e

$$y(2T_+) = y_0(1 + e^{-kt} + e^{-2kt}). \tag{4.88}$$

Portanto,

$$y(t) = y_0(1 + e^{-kt} + e^{-2kt})e^{-k(t-2T)} \quad t \geq 2T \tag{4.89}$$

De maneira genérica, após a enésima aplicação, a quantidade de droga no sangue será

$$y(nT_+) = y_0(1 + e^{-kt} + e^{-2kt} + \ldots + e^{-nkT}), \quad n = 1, 2, \ldots \tag{4.90}$$

Como a expressão $1 + e^{-kt} + e^{-2kt} + \ldots + e^{-nkT}$ representa a soma de uma progressão geométrica com $(n+1)$ termos, em que o primeiro termo é 1 e a razão é e^{-kt}, então temos

$$y(nT_+) = y_0 \cdot \frac{1 - e^{-(n+1)kT}}{1 - e^{kT}}. \tag{4.91}$$

quando n cresce $e^{-(n+1)kT} \to 0$ e portanto $y(nT_+)$ tende a

$$y_s = \frac{y_0}{1 - e^{-kt}} \tag{4.92}$$

que é o nível da saturação da droga, basta olhar na figura (7)

Observações:

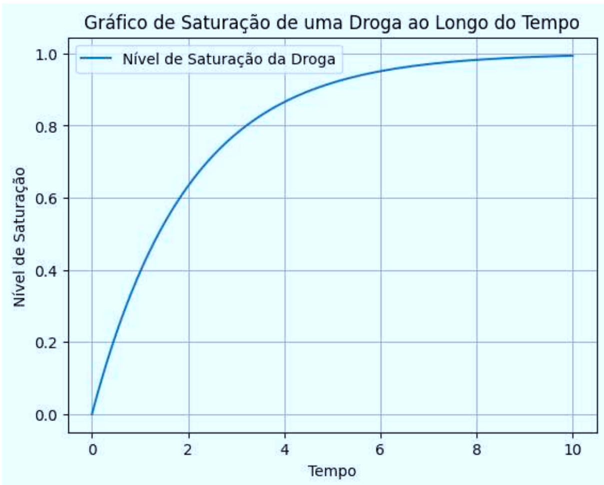
- Se sabemos o valor de y_0(quantidade de cada dose) e o nível de saturação y_s, podemos determinar o intervalo de aplicação T

$$1 - e^{-kt} = \frac{y_0}{y_s} \Rightarrow e^{-kt} = 1 - \frac{y_0}{y_s} \Rightarrow T = -\frac{\ln\left(\frac{y_s - y_0}{y_s}\right)}{k} \tag{4.93}$$

- Se temos y_s e T, podemos obter qual a dosagem y_0, isto é

$$y_0 = y_s(1 - e^{-kt}) \tag{4.94}$$

Figura 7 – Saturação de uma droga



Fonte: Elaborado pelo autor

Note que, esse gráfico representa a saturação de uma droga ao longo do tempo, sendo que a curva em azul representa a saturação. ■

Exemplo 4.3. *Renato, buscando solucionar suas despesas, decidiu participar de um programa de testes de drogas conduzido por uma empresa licenciada e confidencial. Esta empresa acreditava em um modelo capaz de determinar a saturação da droga no corpo de um jovem adulto ao longo do tempo t. Após ingressar no programa, Renato recebeu um documento com o modelo matemático adotado e sua respectiva equação diferencial ordinária. Como Renato possui formação em matemática, mas não se recorda bem dos conceitos de equações diferenciais, ele pediu auxílio ao seu amigo Guilherme para encontrar a função que relaciona a concentração da droga em seu organismo com os dados disponíveis e o nível de saturação. As informações fornecidas tratavam de um problema de valor inicial, conforme descrito abaixo:*

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = -3y \\ y(0) = 5 \end{cases} \tag{4.95}$$

(a) *Qual a função da concentração em relação ao tempo Guilherme encontrou?*

(b) Renato recebeu mais duas dose a segunda 60 *minutos depois e a terceira* 120 *minutos após a inicial. Qual a concentração da droga antes e logo após as doses ?*

Solução: Note que a equação é linear e de variáveis separável. Assim resolvendo o problema de valor inicial, temos

$$\frac{dy}{dt} = -3y \tag{4.96}$$

$$dy = -3ydt \tag{4.97}$$

$$\frac{dy}{y} = -3dt \tag{4.98}$$

$$\frac{1}{y}dy = -3dt \tag{4.99}$$

integrando ambos os lados temos

$$\int \frac{1}{y}dy = \int -3dt \tag{4.100}$$

$$\ln|y| = -3t + c \tag{4.101}$$

aplicando exponencial

$$|y| = e^{-3t+c} \tag{4.102}$$

$$|y| = e^{-3t}e^{c} \tag{4.103}$$

$$y(t) = y_0 e^{-3t}. \tag{4.104}$$

Como $y(0) = 5$, teremos que

$$5 = y_0 e^{-3\cdot 0} \tag{4.105}$$

$$5 = y_0 e^{0} \tag{4.106}$$

$$y_0 = 5 \tag{4.107}$$

então concluimos que Guilherme encontrou a seguinte função

$$y(t) = 5e^{-3t}. \tag{4.108}$$

De acordo com a letra b) Renato recebeu a segunda dose após 1 hora e depois a terciera dose 2 hora, logo, antes da segunda dose ele tem a concentração inicial

$$(1h_{-}) = y_0 = 5g \tag{4.109}$$

$$y(1) = 5e^{-3} \tag{4.110}$$

$$y(1) = \frac{5}{e^3} \tag{4.111}$$

$$y(1) \approx 0.24. \tag{4.112}$$

Após a segunda dose ele teria a concentração de 5.24 g, duas horas depois

$$y(2) = 5e^{-3} \times 2 \tag{4.113}$$

$$y(2) = \frac{5}{e^6} \tag{4.114}$$

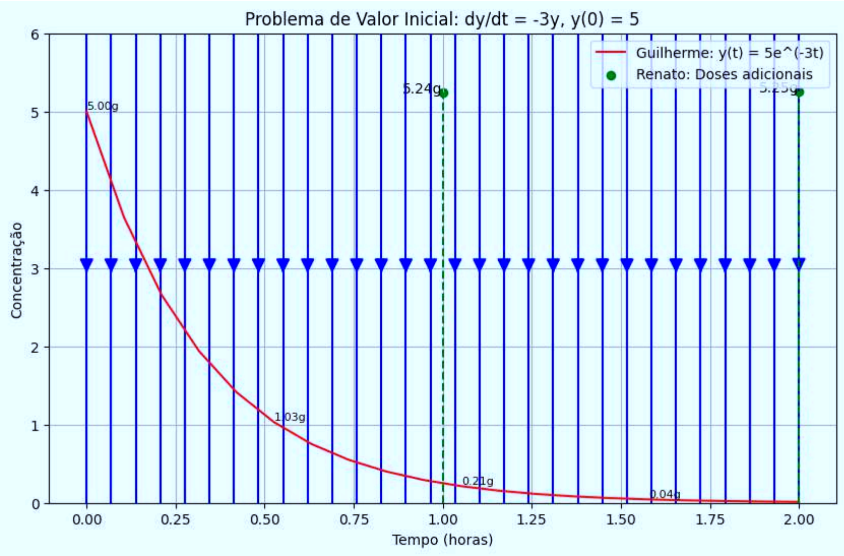
$$y(2) \approx 0,01239 \tag{4.115}$$

por fim, somando

$$y(0) + y(1) + y(2) \approx 5,25g \tag{4.116}$$

observe o gráfico ilustrativo da questão na medida que o tempo passa a saturação vai diminuindo:

Figura 8 – Saturação da droga



Fonte: Elaborada pelo autor

O gráfico em questão representa a saturação de uma droga a partir de um problema de valor inicial. Os pontos verdes indicam as doses que Renato tomou, enquanto a curva vermelha representa a saturação da droga. Guilherme encontrou a equação inicial quando o tempo era zero, obtendo 5.00 g. Após uma hora, a saturação aumentou em mais 0.24 g. Após a segunda dose, ao final de duas horas, ele teria 5.25 g de saturação ■

4.2.4 Fenómenos que requerem a aplicação do princípio de conservação da massa

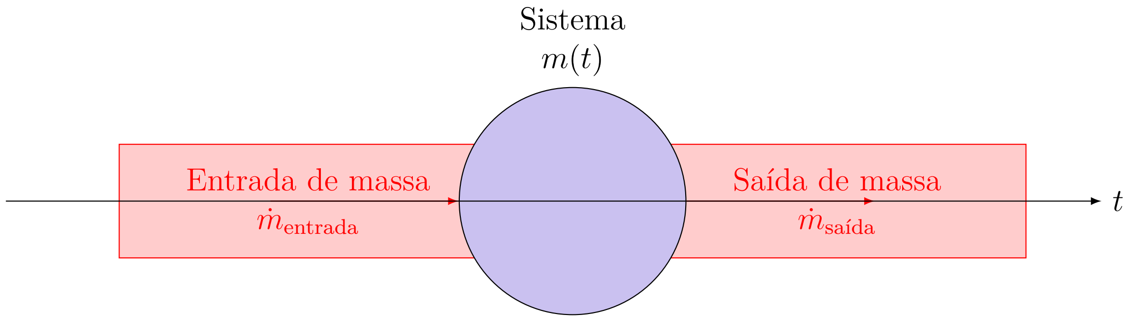
O princípio de conservação da massa desempenha um papel fundamental nas ciências farmacêuticas, garantindo a precisão e a consistência em áreas como farmacocinética, formulação de medicamentos e controle de qualidade, contribuindo para o desenvolvimento, produção e uso seguro de medicamentos.

Para Barreira (2014), o princípio de conservação da massa é utilizado para antecipar as concentrações de medicamentos no corpo ao longo do tempo ou as concentrações de reagentes e produtos durante uma reação química. A figura (9) retrata uma parte do universo conhecida como sistema. Este sistema é considerado aberto devido à entrada e/ou saída de massa ao longo do tempo.

Perceba que, o diagrama acima destaca a variação de um sistema m que é afetada pela taxa à qual a massa entra denotado por $\dot{m}_{\text{entrada}}$ e a que a massa sai do sistema denotado $\dot{m}_{\text{saída}}$.

O princípio pode ser empregado na consideração da massa total do sistema, cuja

Figura 9 – Diagrama da variação da massa de um sistema ao longo do tempo.



Fonte: Elaborada pelo autor

formulação seria a seguinte:

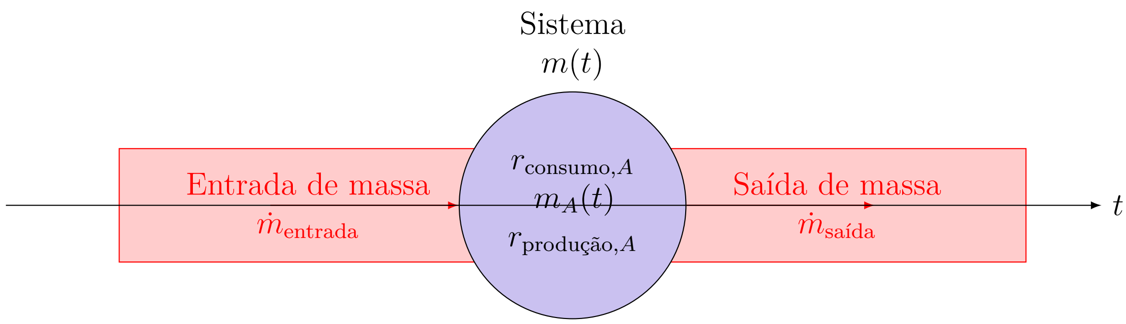
$$\begin{bmatrix}\text{massa}\\ \text{que entra no}\\ \text{sistema por}\\ \text{unidade de}\\ \text{tempo}\end{bmatrix} = \begin{bmatrix}\text{massa}\\ \text{que sai do}\\ \text{sistema por}\\ \text{unidade de}\\ \text{tempo}\end{bmatrix} + \begin{bmatrix}\text{taxa de}\\ \text{variação}\\ \text{de massa}\\ \text{no sistema}\end{bmatrix} \tag{4.117}$$

Em termos matemáticos, é a equação diferencial da forma:

$$\dot{m}_{\text{entrada}} = \dot{m}_{\text{saída}} + \frac{dm}{dt}. \tag{4.118}$$

Com base nesse contexto, o princípio também pode ser aplicado a qualquer espécie do sistema, resultando em tantas equações de conservação da massa independentes quanto o número de componentes do sistema. Quando existem reações químicas, é necessário considerá-lo como termos de produção ou consumo da espécie, conforme ilustrado na figura (10) abaixo.

Figura 10 – Quando o sistema ocorrem reações quimicas, para além das entradas e saídas de massa



Fonte: Elaborada pelo autor

No diagrama anterior, representando um sistema no qual ocorrem reações químicas, é fundamental considerar não apenas as entradas e saídas de massa, mas também o consumo e a produção das espécies envolvidas nas reações ao aplicar o princípio de conservação.

Neste caso, a formulação do princípio de conservação é a seguinte:

$$\begin{bmatrix} \text{massa de A} \\ \text{que entra no} \\ \text{sistema por} \\ \text{unidade de} \\ \text{tempo} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \text{massa de A} \\ \text{que se produz} \\ \text{no sistema} \\ \text{por unidade} \\ \text{de tempo} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \text{massa de A} \\ \text{que sai por} \\ \text{unidade} \\ \text{de tempo} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \text{massa de A} \\ \text{que é} \\ \text{consumida} \\ \text{no sistema} \\ \text{por unidade} \\ \text{de tempo} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \text{taxa de} \\ \text{variação da} \\ \text{massa de A} \\ \text{no sistema} \end{bmatrix} \tag{4.119}$$

Matemáticamente falando é da forma:

$$\dot{m}_{A,\text{entrada}} + \dot{m}_{A,\text{produzida}} = \dot{m}_{A,\text{saída}} + \dot{m}_{A,\text{consumida}} + \frac{dm_A}{dt}. \tag{4.120}$$

Os termos de produção ou consumo de uma espécie estão diretamente ligados à velocidade da reação química e variam de acordo com a espécie em questão. Para uma reação genérica, podemos descrever esses termos como:

$$aA + bB + \cdots \to pP + qQ + \ldots. \tag{4.121}$$

Essa expressão representa uma equação química balanceada, na qual os reagentes $(aA, bB, \ldots)$ reagem entre si para formar os produtos $(pP, qQ, \ldots)$. Cada letra representa uma espécie química, e os coeficientes $(a, b, p, q, \ldots)$ indicam a proporção estequiométrica em que as espécies reagem e são produzidas na reação.

A velocidade da reação v é definida como a taxa de variação da extensão da reação e pode ser expressa como:

$$v = \frac{1}{-a}\frac{d[A]}{dt} = \frac{1}{-b}\frac{d[B]}{dt} = \cdots = \frac{1}{p}\frac{d[P]}{dt} = \frac{1}{q}\frac{d[Q]}{dt} = \ldots (mol/dm^{-3}s) \tag{4.122}$$

Em outras palavras, a velocidade de uma reação química pode ser entendida como a taxa de mudança na concentração de cada espécie, dividida pelo seu respectivo coeficiente estequiométrico. Experimentalmente, observamos que a velocidade da reação é influenciada pelas concentrações das espécies químicas envolvidas, sejam elas reagentes ou produtos, de acordo com uma relação específica.

$$v = k[A]^m \cdot [B]^n \ldots mol/dm^{-3}s. \tag{4.123}$$

Na equação, k é a constante de velocidade da reação, com m e n representando as ordens parciais de reação, m denota a ordem parcial em relação ao reagente A, enquanto n indica a ordem parcial em relação ao reagente B. A soma de todas as ordens parciais, incluindo outros reagentes, resulta na ordem total da reação. Para reações elementares, as ordens parciais correspondem aos coeficientes estequiométricos dos reagentes na equação química.

Tabela 1 – Diferentes reações químicas têm ordens e leis de velocidade variadas

Reação elementar	**Ordem**	**Velocidade da reação/$moldm^{-3}s^{-1}$**	$\dot{n}_{A,\mathbf{consumida}}$ /$moldm^{-3}s^{-1}$
$A \rightarrow$ Produtos	1ª ordem	$v = k[A]$	$\dot{n}_{A,\text{consumida}} = k[A]$
$2A \rightarrow$ Produtos	2ª ordem	$v = k[A]^2$	$\dot{n}_{A,\text{consumida}} = 2k[A]^2$
$A + B \rightarrow$ Produtos	2ª ordem	$v = k[A][B]$	$\dot{n}_{A,\text{consumida}} = k[A][B]$
Etc...			

Fonte: Elaborada pelo autor

Muitas reações que são catalisadas por enzimas seguem o modelo cinético de Michaelis-Menten

A cinética de *Michaelis-Menten* é um modelo matemático amplamente utilizado para descrever o comportamento de muitas reações enzimáticas. Ela foi proposta por Leonor Michaelis e Maud Menten em 1913 e é fundamental para entender como as enzimas catalisam reações químicas no corpo.

De acordo com Mosca (2020), a cinética de *Michaelis-Menten* representa um dos conceitos mais reconhecidos na área de cinética enzimática. Essencialmente, este modelo é formulado através de uma equação que expressa as taxas de reações enzimáticas. Esta equação estabelece uma relação entre a taxa de formação do produto, representada por v, e a concentração do substrato S, indicada por $[S]$. Sua formulação matemática é caracterizada conforme mostra a tabela (2) abaixo:

Tabela 2 – Reações catalisadas por enzimas que seguem a cinética de Michaelis-Menten

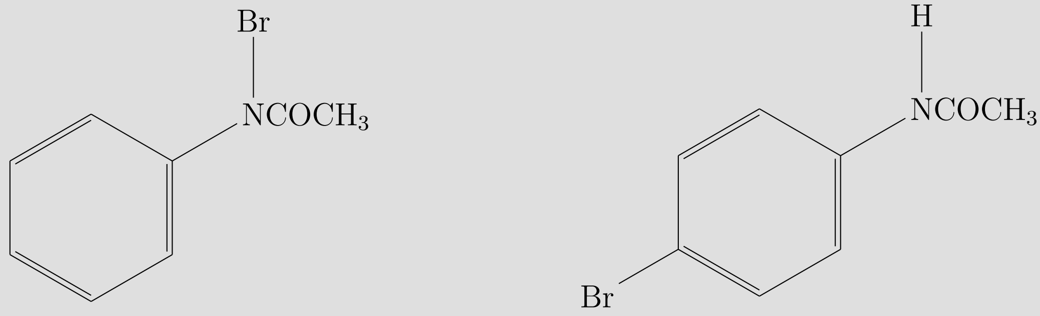
Reação	**Velocidade da reação/ $moldm^{-3}s^{-1}$**	$\dot{n}_{A,\mathbf{consumida}}$/ $moldm^{-3}s^{-1}$
Substrato $\rightarrow$ Produtos	$v = \frac{v_{max}[S]}{K_M+[S]}$	$\dot{n}_{A,\text{consumida}} = \frac{v_{max}[S]}{K_M+[S]}$

Fonte: Elaborada pelo autor

As transformações químicas não ocorrem de imediato, e embora os cálculos estequiométricos revelem as quantidades de reagentes consumidos e produtos formados, não fornecem informações sobre a duração necessária para que tais mudanças ocorram.

Exemplo 4.4. *O N-bromoacetanileto que se converte em 4-bromoacetanileto segundo a reação:*

Figura 11 – Reações químicas

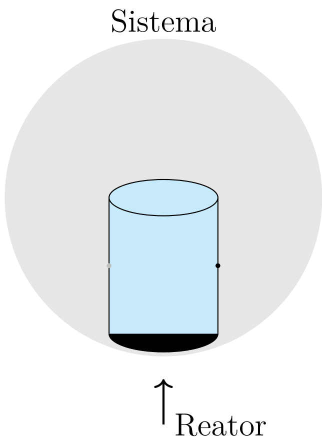


Fonte: Elaborada pelo autor

A uma temperatura de 15 *graus Celsius e utilizando clorobenzeno como solvente, a reação segue uma cinética de primeira ordem com uma constante de velocidade* $k = 3,92 \times 10^{-4}\ min^{-1}$. *Se uma solução de N-bromoacetanileto com concentração inicial de* $1,0 \times 10^{-2}\ mol\, dm^{-3}$ *é preparada em um gobelé, qual será sua concentração após* 1 *dia e meio?*

Solução: No enunciado, destaca-se a importância inicial de delimitar as fronteiras do sistema e identificar quaisquer entradas e saídas de massa ao aplicar o princípio da conservação da massa. No contexto em questão, o objetivo é entender como a massa de uma substância muda durante uma reação química que ocorre dentro de um gobelé (reator), onde o próprio gobelé constitui o sistema, e não há entrada ou saída de massa após a adição da mistura reativa

Figura 12 – Gobelé representado por um cilíndro dentro de um sistema



Fonte: Elaborada pelo autor

Observe que o balanço ao N-bromoacetanileto denotado por (NBA) é da forma:

$$\dot{m}_{NBA,\text{entrada}} + \dot{m}_{NBA,\text{produzida}} = \dot{m}_{NBA,\text{saída}} + \dot{m}_{NBA,\text{consumida}} + \frac{dm_{NBA}}{dt} \tag{4.124}$$

e, de acordo com o sistema escolhido, temos que

$$\dot{m}_{NBA,\text{entrada}} = 0, \dot{m}_{NBA,\text{produzida}} = 0, \dot{m}_{NBA,\text{saída}} = 0. \tag{4.125}$$

Se a reação é de primeira ordem, então $v = [NBA] moldm^{-3}s^{-1}$. Assim

$$\dot{m}_{NBA,\text{consumida}} = v \cdot V_{reator} \cdot M_M = k[NBA] \cdot V_{reator} \cdot M_M \tag{4.126}$$

em que, V_{reator} representa o volume do reator e M_M representa a massa molar do N-bromoacetanileto.

Substituindo na equação de balanço, temos:

$$0 + 0 = 0 + k[NBA] \times V_{reator} \times M_M + \frac{d(V_{reator} \times [NBA] \times M_M)}{dt} \tag{4.127}$$

e se o volume da mistura reacional for constante, temos então,

$$-k[NBA] \times V_{\text{reator}} \cdot M_M = V_{\text{reator}} \cdot M_M \frac{d[NBA]}{dt} \tag{4.128}$$

$$= -\frac{d[NBA]}{dt} = k[NBA]. \tag{4.129}$$

A última equação mencionada é uma equação diferencial linear homogênea, que também pode ser expressa como uma equação de variáveis separáveis. Sua solução é a função $[NBA]t$.

Então, para resolver a equação diferencial

$$-\frac{d[NBA]}{dt} = k[NBA], \tag{4.130}$$

vamos empregar o método de separação de variáveis. Podemos observar que

$$-\frac{d[NBA]}{[NBA]} = kdt, \tag{4.131}$$

integrando ambos os lados,

$$-\int \frac{d[NBA]}{[NBA]} = \int kdt \tag{4.132}$$

$$\ln|[NBA]| = -kt + c. \tag{4.133}$$

Dado que a concentração é sempre positiva, o uso do módulo é dispensável, logo aplicamos a exponencial,

$$\ln([NBA]) = -kt + c \tag{4.134}$$

$$[NBA] = e^{-kt+c} \tag{4.135}$$

$$[NBA] = c_1 e^{-kt} \quad (c_1 = e^c). \tag{4.136}$$

A constante c_1 pode ser obtida a partir dos dados do problema, quando $t = 0, c = 1,0 \times 10^{-2} moldm^{-3}$,

$$1,0 \times 10^{-2} = c_1 e^{-k\times 0} \tag{4.137}$$

$$\iff c_1 = 1,0 \times 10^{-2} moldm^{-3}. \tag{4.138}$$

Logo, $[NBA](t) = 1,0 \times 10^{-2} e^{-3,92\times 10^{-4} t}$ é a concentração de N-bromoacetanileto e ao fim de um dia e meio é dada por

$$[NBA](t) = 1,0 \times 10^{-2} e^{-3,92\times 10^{-4} t}. \tag{4.139}$$

Um dia e meio tem 36 horas que equivale a 2160 minutos. Substituindo na variavel t, temos

$$[NBA](2160) = 1,0 \times 10^{-2} e^{-3,92\times 10^{-4}\times 2160}. \tag{4.140}$$

Aplicando as propriedades dos expoentes

$$[NBA](2160) = 1,0 \times e^{-10^{-4}\times 2160\times 3,92} \times \frac{1}{10^2}, \tag{4.141}$$

aplica mais uma vez

$$[NBA](2160) = 1,0 \times \frac{1}{10^2} \times \frac{1}{e^{10^{-4}\times 2160\times 3,92}} \tag{4.142}$$

$$[NBA](2160) = 1,0 \times \frac{1}{10^2} \times \frac{1}{e^{10^{-4}\times 8467,2}} \tag{4.143}$$

$$[NBA](2160) = 1,0 \times \frac{1}{10^2} \times \frac{1}{e^{0,846772}} \tag{4.144}$$

$$[NBA](2160) = 1 \times \frac{1\times 1}{(10)^2 e^{0,84672}} \tag{4.145}$$

$$[NBA](2160) = 1 \times \frac{1}{100 \times 2,33198} \tag{4.146}$$

$$[NBA](2160) = 1 \times \frac{1}{233,19853} \tag{4.147}$$

$$[NBA](2160) = 1 \times 0,00428 \tag{4.148}$$

$$[NBA](2160) \approx 0,00428. \tag{4.149}$$

Portanto, ao fim de 1 dia e meio, temos uma concentração de N-bromoacetalineto equivalente a

$$4,28 \times 10^{-3} moldm^{-3}. \tag{4.150}$$

Isso significa que, ao longo desse período, houve uma diminuição na concentração dessa substância devido à sua reação com o solvente e possivelmente com outras espécies presentes na solução.

A análise da cinética de primeira ordem é fundamental para compreender como a concentração de uma substância varia ao longo do tempo em uma reação química. O conhecimento da constante de velocidade e do tempo decorrido permite prever como a reação progride e qual será a concentração dos reagentes e produtos em determinados momentos.

Essa compreensão é crucial não apenas para entender a natureza da própria reação, mas também para otimizar processos industriais, garantindo eficiência na produção de produtos químicos, farmacêuticos e outros materiais. Além disso, na pesquisa científica, a análise da cinética de reações químicas é essencial para o desenvolvimento de novos medicamentos, materiais e tecnologias. ■

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho, exploramos o papel fundamental das equações diferenciais nas Ciências Farmacêuticas, destacando sua importância na modelagem de fenômenos complexos e na previsão de comportamentos de sistemas biológicos relevantes para a indústria farmacêutica.

Ao longo deste estudo, investigamos algumas aplicações das equações diferenciais em algumas subáreas das Ciências Farmacêuticas, incluindo farmacocinética, farmacodinâmica, disseminação de uma doença em uma determinada comunidade, com também, estudamos a saturação de uma droga no corpo humano. Demonstramos como modelos matemáticos envolvendo diferenciais, podem ser utilizados para descrever a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos no organismo, bem como para compreender os efeitos farmacológicos desses compostos.

Além disso, discutimos as vantagens e desafios associados à modelagem matemática em Ciências Farmacêuticas, destacando a necessidade de dados precisos, validação experimental e interpretação cuidadosa dos resultados. Reconhecemos que, embora os modelos matemáticos forneçam *insights* valiosos, eles também apresentam limitações e simplificações que devem ser consideradas.

Como resultado deste estudo preliminar, esperamos oferecer à comunidade acadêmica, especialmente envolvida com aplicações Matemática, Química, Biologia e Ciências Farmacêuticas, perspectivas positivas do potencial das equações diferenciais como ferramentas poderosas para a compreensão e otimização de processos relacionados à descoberta, desenvolvimento e utilização de medicamentos. Acreditamos que este trabalho estimule futuras pesquisas e aplicações práticas neste campo fascinante e em constante evolução.

Agradecemos sinceramente a todos os que contribuíram para este projeto, incluindo orientadores, colegas, familiares e instituições de pesquisa. Seus apoios e insights foram fundamentais para o sucesso deste trabalho.

REFERÊNCIAS

BANWARTH-KUHN, M.; SINDI, S. **How and why to build a mathematical model: A case study using prion aggregation**. [S.l.]: American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc., 2020. 5022-5035 p. Citado na página 34.

BARREIRA, S. **Matemática aplicada às ciências farmacêuticas com Excel, Vol. 2**. [S.l.]: Lisboa, Escolar Editora, 2014. Citado nas páginas 42 e 52.

BASSANEZZI, R. C.; JR wilson castro ferreira. **Equações Diferenciais com Aplicações**. [S.l.: s.n.], 1988. Citado na página 47.

BOYCE, D. Equacoes diferenciais elementares e problemas. 10. ed. Rio de janeiro, 2020. Citado na página 15.

CAVALHEIRO, A. H.; COMARELLA, L. Farmacocinética: modelos e conceitos–uma revisão de literatura. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 10, n. 5, p. 73–84, 2016. Citado na página 36.

D'AMBROSIO, B. H. Formação de professores de matemática para o século xxi: o grande desafio. **Pro-Posições**, v. 4, n. 1, p. 35–41, 1993. Citado na página 35.

DELUCIA, Q. E. R. **Farmacologia Integrada: Uso Racional de Medicamentos Volume I**. 2014. Citado na página 36.

KLUG, D.; RAMOS, M. G. Saberes de matemática utilizados por técnicos de enfermagem em sua prática profissional. **Revemat: revista eletrônica de educação matemática**, 2013. Citado na página 35.

LIMA, J. I. de. Um estudo sobre equações diferenciais ordinárias aplicado á epidemiologia. Universidade Federal de Campina Grande, 2018. Citado na página 41.

MOSCA, P. R. F. Cinética de michaelis-menten, aglomeração intracelular e fractais. 2020. Citado na página 55.

NETO, M. G. **Modelagem farmacocinética e análise de sistemas lineares para a predição da concentração de medicamentos no corpo humano.** Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, 2012. Citado na página 37.

SILVA, I. S. d. *et al.* Um modelo matemático de crescimento e decaimento e algumas aplicações. Universidade Federal de Campina Grande, 2018. Citado na página 12.

SILVA, S. R. F. d. **Farmacocinética do diazepam**. Tese (Doutorado) — [sn], 2013. Citado na página 37.

VILAÇA, F. A. *et al.* Ensino de matemática para estudantes da área da saúde: uma experiência no curso de graduação em farmácia. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 11, p. 93230–93237, 2020. Citado na página 34.

WAGNER, J. G. **HISTORY OF PHARMACOKINETICS**. 1981. 537-562 p. Citado na página 36.

ZILL, m. R. C. D. Equações diferenciais. vol.1. São Paulo, 2001. Citado nas páginas 15, 18, 21, 22, 25 e 26.