



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de São José do Rio Preto

Vinícius Buzo Frias

Sistemas Dinâmicos Suaves por Partes com Aplicações em HIV
e Câncer

São José do Rio Preto
2022

Vinícius Buzo Frias

Sistemas Dinâmicos Suaves por Partes com Aplicações em HIV
e Câncer

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Matemática, junto ao Programa de Pós-Graduação em Matemática, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Aginaldo Buzzi

São José do Rio Preto
2022

F897s Frias, Vinícius Buzo
Sistemas Dinâmicos Suaves por Partes com Aplicações em HIV e
Câncer / Vinícius Buzo Frias. -- São José do Rio Preto, 2022
79 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio
Preto
Orientador: Claudio Aguinaldo Buzzi

1. Sistemas Dinâmicos Suaves por Partes. 2. Campo de Filippov. 3.
Campo Deslizante Tangencial. 4. Singularidades. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Vinícius Buzo Frias

Sistemas Dinâmicos Suaves por Partes com Aplicações em HIV
e Câncer

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Matemática, junto ao Programa de Pós-Graduação em Matemática, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Claudio Aguinaldo Buzzi
Orientador

Prof. Dr. Tiago de Carvalho
USP - Câmpus de Ribeirão Preto

Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera
UNESP - Câmpus de Botucatu

São José do Rio Preto
27 de janeiro de 2022

Dedico este trabalho a Deus, minha família e meus amigos.

Agradecimentos

Ao concluir este trabalho, agradeço:

A Deus acima de tudo, por nunca deixar-me desistir e permitir que seguisse em frente com meu sonho.

Aos meus pais Mairton e Andrea, a meu irmão Vicente, aos meus avós, e a minha namorada Eduarda, que sempre me incentivaram e acreditaram em minha capacidade de superar os obstáculos que a vida apresentou.

Aos meus amigos Carlos, Eliani, Pedro, Linara, Mateus, Mariele, Murillo e Yuri, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências.

Ao Prof. Dr. Weber Pereira, por todos os ensinamentos na área de Sistemas Dinâmicos e conselhos, como orientador de iniciação científica e tutor do PET.

Ao meu grande orientador de mestrado Prof. Dr. Claudio Buzzi, por suas valiosas contribuições dadas, indicando sempre a direção correta que o meu trabalho deveria tomar.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, de alguma forma, para a realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Brasil (CNPq).

RESUMO

Neste trabalho desenvolvemos inicialmente alguns conceitos da teoria de Sistema Dinâmicos Suaves por Partes. Definimos regiões de acordo com o tipo de contato de um campo de vetores descontínuo com sua variedade de descontinuidade. Em algumas dessas regiões é possível definir novos campos, os quais chamamos de campo de Filippov e campo deslizante tangencial. Por fim, aplicamos esta teoria em dois modelos matemáticos. O primeiro modela um tratamento intermitente do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Enquanto o segundo aborda um tratamento combinado para o Câncer, com quimioterapia e imunoterapia. Em ambas as aplicações, a descontinuidade foi considerada como uma mudança de estado, entre ativação e desativação do tratamento.

Palavras-chave: Sistemas Dinâmicos Suaves por Partes, Campo de Filippov, Campo Deslizante Tangencial, Singularidades.

ABSTRACT

In this work, we initially develop some concepts of the Piecewise Smooth Dynamical Systems Theory. We define regions according to the contact type of a discontinuous vector field with its switching manifold. In some of these regions it is possible to define new vector fields, which we call Filippov vector field and tangential sliding vector field. Finally, we apply this theory in two mathematical models. The first one models an intermittent treatment of the Human Immunodeficiency Virus (HIV). While the second one deals with a combined treatment for cancer, with chemotherapy and immunotherapy. In both applications, discontinuity was considered as a change of state, between treatment activation and deactivation.

Keywords: Piecewise Smooth Dynamical Systems, Filippov Vector Field, Tangential Sliding Vector Field, Singularities.

Lista de Figuras

1.1	Região de a) Costura. b) Deslizamento. c) Escape.	15
1.2	Campo de Filippov.	16
1.3	Região de Escape com campo de Filippov.	18
1.4	Pontos Críticos do tipo Sela.	18
1.5	Ponto de a) dobra visível, b) dobra invisível.	19
1.6	Ponto de cúspide.	19
1.7	Pontos regular-regular.	20
1.8	Pontos S-Singulares Elementares.	20
1.9	Retrato de fase do Exemplo 1.2.	23
1.10	Retrato de fase do Exemplo 1.2 com perturbação.	25
1.11	Regiões em S : S^c em a), S^d em b) e S^e em c).	27
1.12	Campo de Filippov em \mathbb{R}^3	27
1.13	a) Retrato de fase. b) Campo de Filippov.	28
1.14	Campo vetorial deslizante tangencial.	29
1.15	Campo vetorial deslizante tangencial Z^T do Exemplo 1.4.	30
1.16	Singularidade dobra-dobra: a) visível, b) invisível-visível, c) visível-invisível e d) invisível.	31
1.17	Retrato de fase do Exemplo 1.5.	34
1.18	Superfície de descontinuidade do Exemplo 1.6.	35
1.19	Retrato de fase do Exemplo 1.6.	37
1.20	Conjuntos de tangencia do Exemplo 1.7 com: a) $\gamma > 0$ e b) $\gamma < 0$	38
1.21	Regiões da superfície de descontinuidade do Exemplo 1.7.	39
1.22	Retrato de fase do Exemplo 1.7 com: a) $\gamma > 0$ e b) $\gamma < 0$	41
2.1	Gráfico de $Z_3^T(V_I)$	49
2.2	Dinâmica do campo vetorial Z próximo à singularidades tangenciais.	50
2.3	Gráfico de $Xh(p)$ para $p \in S_1$	51
2.4	Gráfico de $Y_1h(p)$ para $p \in S_1$	52
2.5	Dinâmica do campo vetorial Z_1 próximo as retas de singularidades tangenciais.	53
2.6	Dinâmica do campo Z_1 e campo de Filippov Z_1^F	54
3.1	Trajetórias sobre os planos NQ , IQ e NI respectivamente com ou sem quimioterapia.	58
3.2	Comportamento do campo de vetores dado em (3.7) em uma vizinhança do ponto de equilíbrio p_1 sobre o plano invariante NI	60
3.3	Comportamento do campo de vetores dado em (3.8) sobre o plano invariante Q	61
3.4	Variedade de descontinuidade restrita ao octante O^+	62

3.5	A curva ψ no octante \mathcal{O}^+	63
3.6	A curva v no plano N_k	64
3.7	Gráfico da função X^2f	65
3.8	Gráfico da função Y^2f	66
3.9	O campo vetorial deslizante tangencial Z^T	67
3.10	Gráfico da função Y^2g	68
3.11	Gráfico da função X^2g	69
3.12	A singularidade cúspide-dobra de Z_1 e o campo de vetores deslizante tangencial Z_1^T	70
3.13	Comportamento do campo Z_2	72
3.14	Comportamento do campo Z_3 , na região de escape.	73
3.15	Comportamento do campo Z_3^F	74
3.16	Comportamento do campo Z_4	75

Lista de Tabelas

2.1	Parâmetros e descrição.	43
3.1	Parâmetros do modelo.	59

Sumário

Introdução	12
1 Sistemas Dinâmicos Suaves por Partes	14
1.1 Sistemas Dinâmicos Suaves por Partes em \mathbb{R}^2	14
1.1.1 Introdução	14
1.1.2 Considerações Locais	18
1.1.3 Órbitas S-Periódicas e Gráficos	25
1.2 Sistemas Dinâmicos Suaves por Partes em \mathbb{R}^3	26
1.2.1 Introdução	26
1.2.2 Considerações Locais	29
1.2.3 Singularidade dobra-dobra	30
2 Modelo de uma terapia antirretroviral para HIV via Teoria de Filip- pov	42
2.1 Introdução	42
2.2 Dinâmica do HIV em um modelo descontínuo	43
2.3 Outra abordagem mudando a estratégia de controle	49
2.4 Considerações finais	54
3 Modelo matemático para quimioimunoterapia	55
3.1 Introdução	55
3.2 O Modelo	56
3.2.1 Ativar/desativar quimioimunoterapia por meio de campos veto- riais suaves por partes	57
3.3 Resultados e discussão	57
3.3.1 Invariância do octante positivo sob o modelo	58
3.3.2 Uma mudança na estratégia de controle de acordo com o número de células cancerosas	61
3.3.3 Análise do sistema (3.9) sem imunoterapia	63
3.3.4 Análise do sistema (3.9) sem imunoterapia, com uma mudança no estratégia de tratamento	66
3.4 Controle pelo número de células do sistema imunológico	70
3.4.1 Análise do modelo sem imunoterapia	70
3.4.2 Análise do modelo com imunoterapia	72
3.5 Controle pela quantidade de agente quimioterápico	74
3.6 Considerações finais	74
Referências	76

Introdução

A teoria de sistemas dinâmicos suaves é fundamental para analisar e entender o comportamento de muitos problemas, como fenômenos físicos e até mesmo biológicos. Porém, exclui a possibilidade de trabalho com inúmeros outros que surgem na prática, pois muitas vezes nos deparamos com funções descontínuas. Surge como solução para compreender essas situações a teoria de sistemas dinâmicos suaves por partes, teoria esta que é recente e tem ganho grande destaque no cenário da pesquisa científica, sendo Aleksei Fedorovich Filippov um dos pesquisadores pioneiros a atuar nesta área.

Neste trabalho, o objetivo é abordar a teoria de sistemas dinâmicos suaves por partes, considerando primeiro definições e resultados importantes, para então, fazer uma revisão dos artigos [6, 18].

No Capítulo 1, começamos pela teoria em duas dimensões, buscando compreender o comportamento entre um campo de vetores suaves por partes Z e sua variedade de descontinuidade S . Definimos regiões distintas em S levando em consideração a derivada de Lie de f . Vemos o que são singularidades tangenciais, ponto de dobra e a importância de uma S -singularidade ser elementar. Também vemos a possibilidade de definir um novo campo sobre S , chamado de campo de Filippov, que é de grande importância pois pode ajudar a compreender melhor o comportamento das soluções do sistema em uma vizinhança da descontinuidade.

Em seguida, com três dimensões, estendemos algumas definições vistas em duas dimensões e definimos o que é um campo de vetores deslizante tangencial, que usamos frequentemente nas aplicações dos capítulos a frente. Além disso, classificamos singularidades dobra-dobra, sendo um dos casos; a chamada T -singularidade, que é uma homenagem ao Prof. M.A. Teixeira.

No Capítulo 2, revisamos o artigo [6], que estuda um sistema de equações ordinárias que modela um tratamento antirretroviral intermitente do vírus da imunodeficiência humana, do inglês HIV, o causador da síndrome da imunodeficiência adquirida, do inglês AIDS. O tratamento em questão tem como base dois medicamentos, os inibidores de protease, do inglês PIs, e transcriptase reversa, do inglês RTIs.

Foram realizadas duas análises, sendo o fator que determina a estratégia para iniciar ou parar o tratamento distinto em ambas. Na primeira foi considerado o tamanho da população de células T CD4⁺ não infectadas e infectadas. Já na segunda apenas a população de células não infectadas foi considerada.

Buscamos entender o comportamento de um campo de vetores suave por partes que tem suas componentes definidas considerando um estado com e sem drogas, o que torna o campo suave por partes. A descontinuidade em ambas as análises é dada por planos em \mathbb{R}^3 , nos quais buscamos compreender seus contatos com as soluções. Notamos também a grande importância de buscar singularidades e analisar suas estabilidades, bem como regiões onde a população de células infectadas aumenta ou diminui.

Por fim, no Capítulo 3, passamos para a revisão do artigo [18], onde a aplicação

da teoria foi feita em um modelo de um tratamento combinado entre imunoterapia e quimioterapia, chamado de quimioimunoterapia, para a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC).

Para o estudo do tratamento, consideraram-se diversas estratégias a respeito do início e fim da medicação. Primeiramente, o fator determinante foi dado pelo número de células cancerosas. Em seguida, foi considerado as células imunes e por fim a quantidade de agente quimioterápico.

Assim como no Capítulo 2, buscamos compreender o comportamento de campos de vetores suaves por partes, que tem suas componentes definidas considerando estados com e sem drogas. Para isso, analisamos as regiões da variedade de descontinuidade, procuramos singularidades tangenciais e definimos campos de Filippov e tangencial, quando possível.

1 Sistemas Dinâmicos Suaves por Partes

Neste capítulo introduziremos a teoria de sistemas dinâmicos suaves por partes, com o objetivo de compreender seus principais aspectos e aplicar nos capítulos seguintes. Para isso, começaremos com um estudo bidimensional e depois veremos as diferenças ao se trabalhar com três dimensões.

1.1 Sistemas Dinâmicos Suaves por Partes em \mathbb{R}^2

A seguir, vamos definir campos de vetores suaves por partes, com descontinuidade sendo uma superfície de uma dimensão, e vamos estudar as soluções de um sistema de equações diferenciais ordinárias. Para isso, uma definição importante é a derivada de Lie.

1.1.1 Introdução

Para definirmos os campos de vetores suaves por partes, inicialmente será necessário a seguinte definição, a respeito de germes de campos vetoriais:

Definição 1.1. *Dados f e g campos definidos numa vizinhança Q de p em S , defina a seguinte relação de equivalência:*

$$f \sim g \Leftrightarrow \text{existe uma vizinhança } U \text{ de } p \text{ (} U \subset Q \text{) tal que } f|_U = g|_U.$$

As classes dessa relação de equivalência são chamadas germes em p de campos de vetores.

Com isso, consideramos $f : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ uma função C^∞ , que tem 0 como valor regular, ou seja, temos que $\text{grad}(f(x)) \neq 0$ para todo x no nível 0 de f . Além disso, podemos assumir que $S = f^{-1}(0)$ possui apenas uma componente conexa, e com isso, temos que $\mathbb{R}^2 \setminus S$ possui duas componentes conexas, as quais denotaremos por $M^+ = f^{-1}(0, \infty)$ e $M^- = f^{-1}(-\infty, 0)$.

Denotamos o conjunto de germes de campos vetoriais da classe \mathcal{C}^r em S por χ^r , atribuindo à χ^r a topologia \mathcal{C}^r , e consideramos $\Omega^r = \chi^r \times \chi^r$ com a topologia produto, como sendo o espaço dos campos vetoriais Z sobre \mathbb{R}^2 definidos por

$$Z(q) = \begin{cases} X(q), & \text{se } f(q) \geq 0, \\ Y(q), & \text{se } f(q) \leq 0, \end{cases} \quad \text{em que } X, Y \in \chi^r.$$

A notação utilizada para indicar estes campos será $Z = (X, Y)$, com objetivo de ressaltar a dependência sobre X e Y .

Notamos que estes campos são suaves por partes e bivaluados nos pontos de S , que é seu possível conjunto de descontinuidade. Além disso, observamos que é importante estudar o comportamento das soluções de $\dot{q} = Z(q)$, pois, por exemplo, pode não haver unicidade de soluções sobre os pontos de S .

Buscamos agora compreender o comportamento das soluções da equação $\dot{q} = Z(q)$ em relação a S . Para isso, será necessário introduzir o conceito de derivadas de Lie, como segue.

Definição 1.2. A *derivada de Lie* de f na direção do campo vetorial $X \in \chi^r$ em $p \in S$ é definida por $Xf(p) = X(p) \cdot \nabla f(p)$, onde o ponto denota o produto interno canônico de \mathbb{R}^2 . O conjunto de tangências de X com S é dado por $S_X = \{p \in S; Xf(p) = 0\}$.

Se $X_1, \dots, X_n \in \chi^r$, as derivadas de Lie de ordem superior são definidas como:

$$X_n \cdots X_1 f(p) = X_n \nabla (X_{n-1} \cdots X_1 f)(p).$$

Isto é, $X_n \cdots X_1 f(p)$ é a derivada de Lie da função suave $X_{n-1} \cdots X_1 f$ na direção do campo vetorial X_n em p . Em particular, $X^n f(p)$ denota a derivada de Lie $X_n \cdots X_1 f(p)$, em que $X_i = X$, para $i = 1, \dots, n$.

A definição anterior é importante para uma análise geométrica, pois através do sinal da derivada de Lie $Xf(p)$ é possível verificar se o campo X está voltado para o mesmo lado de S em comparação com o vetor $\nabla f(p)$. Desta forma, classificamos as seguintes regiões em S .

Definição 1.3. Dado $Z \in \Omega^r$, dizemos que uma região em S é:

- **Região de Costura:** $S^c = \{p \in S; Xf(p)Yf(p) > 0\}$;
- **Região de Deslizamento:** $S^d = \{p \in S; Xf(p) < 0, Yf(p) > 0\}$;
- **Região de Escape:** $S^e = \{p \in S; Xf(p) > 0, Yf(p) < 0\}$.

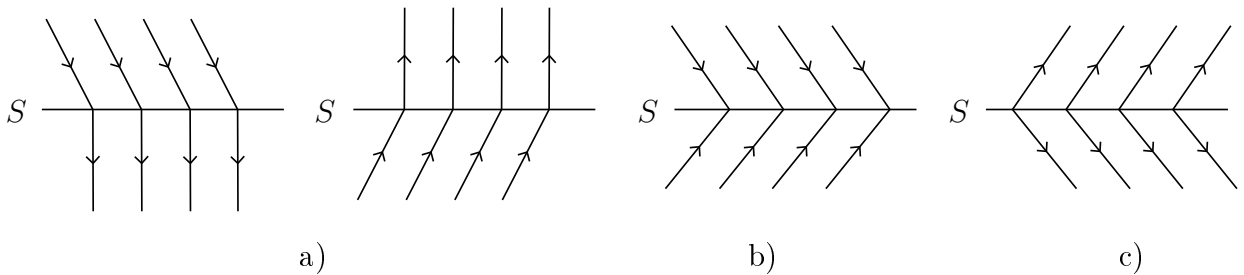


Figura 1.1: Região de a) Costura. b) Deslizamento. c) Escape.

Com isso, se considerarmos o conjunto de tangências de Z como $S_Z = S_X \cup S_Y$, S é a união disjunta $S^c \cup S^d \cup S^e \cup S_Z$.

Observação 1.1. Através da definição de região de costura acima, é possível considerar duas regiões distintas como sendo $S^{c+} = \{p \in S; Xf(p) > 0, Yf(p) > 0\}$ e $S^{c-} = \{p \in S; Xf(p) < 0, Yf(p) < 0\}$.

Quando temos que S é uma região de deslizamento, podemos definir o campo vetorial $F^+ = F^+(X, Y)$, da seguinte maneira: se $p \in S^d$, então $F^+(p)$ denota o vetor no cone gerado por $X(p)$ e $Y(p)$ tangente a S . De forma semelhante, se S é uma região de escape podemos definir o campo F^- por $F^-(p) = (-F^+(-X, -Y))(p)$. Usamos a mesma notação Z^F para indicar F^+ e F^- e o chamamos de **campo de Filippov** (ou campo deslizante).

Note que podemos encontrar o campo de Filippov de forma algébrica. Para isso, tomemos as combinações conexas de X e Y , dadas por

$$Z_\alpha = \alpha \cdot X + (1 - \alpha)Y,$$

com $\alpha \in \mathbb{R}$.

Encontremos agora o α tal que Z_α seja tangente a S , ou seja $\langle Z_\alpha, \nabla f \rangle = 0$. Logo,

$$\begin{aligned} \langle \alpha X + (1 - \alpha)Y, \nabla f \rangle = 0 &\Leftrightarrow \alpha \cdot \langle X, \nabla f \rangle + (1 - \alpha)\langle Y, \nabla f \rangle = 0 \\ \Leftrightarrow \alpha Xf + (1 - \alpha)Yf = 0 &\Leftrightarrow \alpha \cdot (Xf - Yf) = -Yf \\ \Leftrightarrow \alpha = \frac{Yf}{Yf - Xf}. \end{aligned}$$

Portanto, temos que o campo de Filippov definido sobre S é dado por

$$Z^F = \frac{Yf \cdot X - Xf \cdot Y}{Yf - Xf}.$$

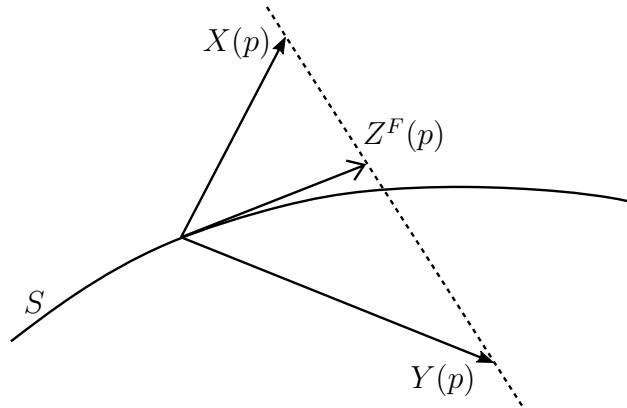


Figura 1.2: Campo de Filippov.

O **campo de Filippov normalizado**, é definido por:

$$Z_N^F = Yf \cdot X - Xf \cdot Y.$$

Observação 1.2. Se R é uma componente conexa de S^d , então Z_N^F é uma reparametrização de Z^F em R , então eles têm exatamente o mesmo retrato de fase. Se R é uma componente conexa de S^e , então Z_N^F é uma reparametrização (negativa) de Z^F em R , então eles têm o mesmo retrato de fase, mas as órbitas são orientadas na direção oposta.

Se $Z = (X, Y) \in \Omega^r$, considere todas as curvas integrais de X em M^+ , todas as curvas integrais de Y em M^- e as curvas integrais de Z^F em S . Neste trabalho, qualquer curva suave por partes orientada passando por q é considerada como uma solução de Z por q . Sendo mais específico:

Definição 1.4. Dado $Z = (X, Y) \in \Omega^r$, temos que sua trajetória local (órbita) $\phi_Z(t, p)$, sendo $p \in S \cup M^+ \cup M^-$, é definida da seguinte forma:

- Para $p \in M^+$ e $p \in M^-$ a trajetória é dada por $\phi_Z(t, p) = \phi_X(t, p)$ e $\phi_Z(t, p) = \phi_Y(t, p)$, respectivamente, com $t \in I$, onde I é um intervalo aberto contendo o 0.
- Para $p \in S^{c+}$ e sendo o tempo inicial em p , a trajetória é definida como $\phi_Z(t, p) = \phi_Y(t, p)$ para $t \in I \cap \{t \leq 0\}$ e $\phi_Z(t, p) = \phi_X(t, p)$ para $t \in I \cap \{t \geq 0\}$. Para o caso $p \in S^{c-}$ a definição é a mesma com tempo reverso.
- Para $p \in S^e$ e sendo o tempo inicial em p , a trajetória é definida como $\phi_Z(t, p) = \phi_{Z^F}(t, p)$ para $t \in I \cap \{t \leq 0\}$ e $\phi_Z(t, p)$ é $\phi_X(t, p)$ ou $\phi_Y(t, p)$ ou $\phi_{Z^F}(t, p)$ para $t \in I \cap \{t \geq 0\}$. Para $p \in S^d$ a definição é a mesma para tempo reverso.
- Para p um ponto tangencial regular e sendo o tempo inicial em p , a trajetória é definida como $\phi_Z(t, p) = \phi_1(t, p)$ para $t \in I \cap \{t \leq 0\}$ e $\phi_Z(t, p) = \phi_2(t, p)$ para $t \in I \cap \{t \geq 0\}$, em que cada ϕ_1, ϕ_2 é ϕ_X ou ϕ_Y ou ϕ_{Z^F} .

Com isso, podemos pensar sobre as singularidades do campo Z . Devido a maneira como ele foi definido, podemos classificar dois tipos de singularidades, pois, dado um ponto de equilíbrio p de X , temos que p pode pertencer tanto a M^+ , quanto a M^- . Quando $p \in M^+$ dizemos que p é uma singularidade **real** para Z e quando $p \in M^-$ dizemos que p é singularidade **virtual** para Z . De forma análoga, podemos classificar para as singularidades de Y .

Note que as singularidades virtuais apesar de não estarem presentes no retrato de fase do campo Z , podem interferir em seu comportamento. Por exemplo, uma singularidade virtual atratora próxima a variedade de descontinuidade indica que as trajetórias estarão se aproximando da variedade.

Exemplo 1.1. Considere o campo $Z = (X, Y)$, sendo X e Y dados, respectivamente, por

$$X(x, y) = (1, 1) \text{ e } Y(x, y) = (1, -1)$$

e o conjunto de descontinuidade $S = f^{-1}(0)$, com $f(x, y) = y$.

Note que o sistema $\dot{q} = Z(q)$ é descontínuo e seu retrato de fase está dividido em duas regiões $M^+ = f^{-1}(0, \infty)$ e $M^- = f^{-1}(-\infty, 0)$, separadas pela reta de descontinuidade $y = 0$. Além disso, por definição, os campos nas regiões M^+ e M^- são X e Y , respectivamente. Assim, temos que

$$y \leq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = 1, \\ \dot{y} = -1, \end{cases} \quad e \quad y \geq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = 1, \\ \dot{y} = 1. \end{cases}$$

Portanto, graficamente, temos uma região de escape. Assim, podemos definir sobre S o campo de Filippov associado ao campo de vetores Z . Para isso, note que

- $\nabla f = \left(\frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y} \right) = (0, 1)$;

- $Xf = X \cdot \nabla f = (1, 1) \cdot (0, 1) = 1$;
- $Yf = Y \cdot \nabla f = (1, -1) \cdot (0, 1) = -1$.

Logo, temos

$$Z^F(p) = \frac{(-1) \cdot (1, 1) - 1 \cdot (1, -1)}{(-1) - 1} = (1, 0).$$

Desta forma, podemos representar o retrato de fase pela Figura 1.3.

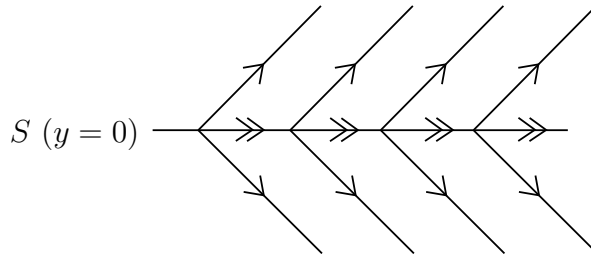


Figura 1.3: Região de Escape com campo de Filippov.

1.1.2 Considerações Locais

Vamos para um estudo mais local, que busca analisar o comportamento de pontos específicos do conjunto de descontinuidade S . Para isso, dado $p \in S$ e $Z = (X, Y) \in \Omega^r$, considere as seguintes definições:

Definição 1.5. *Seja $p \in S^d$ (resp. $p \in S^e$) um ponto crítico de Z^F . Dizemos que p é do tipo **sela** se p é uma singularidade repulsora (resp. atratora) de Z^F sobre S .*

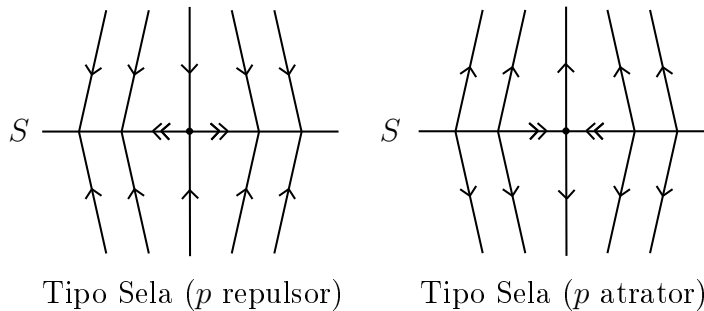


Figura 1.4: Pontos Críticos do tipo Sela.

Definição 1.6. *Dizemos que um ponto $p \in S$ é um **ponto de dobra** de $X \in \chi^r$ se $Xf(p) = 0$ e $X^2f(p) \neq 0$. Isto significa que o contato entre a órbita de X e S é quadrático. Além disso, dizemos que $p \in S$ é um **ponto de dobra visível** para X (resp. **invisível**) se $X^2f(p) > 0$ (resp. $X^2f(p) < 0$).*

Observação 1.3. Note que na definição acima, o sinal de $X^2f(p)$ determina se concavidade da órbita que tangencia S em p é voltada para o mesmo lado que $\nabla f(p)$. Para o campo Y , dado um ponto de dobra, teríamos que ele é um ponto de dobra visível para Y (resp. invisível) se $Y^2f(p) < 0$ (resp. $Y^2f(p) > 0$).

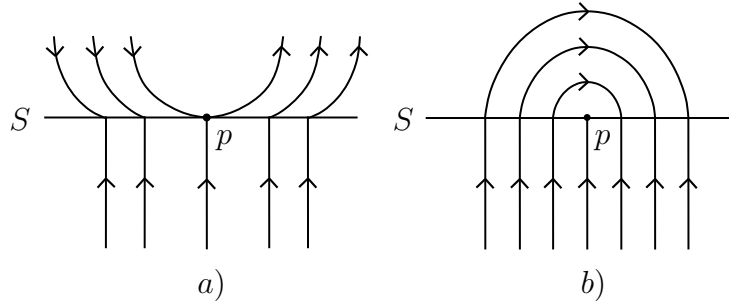


Figura 1.5: Ponto de a) dobra visível, b) dobra invisível.

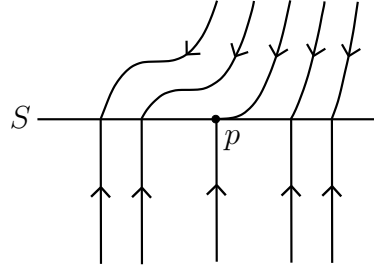


Figura 1.6: Ponto de cúspide.

Definição 1.7. Dizemos que um ponto $p \in S$ é um **ponto de cúspide** de $X \in \chi^r$ se $Xf(p) = 0$, $X^2f(p) = 0$, $X^3f(p) \neq 0$.

Nas próximas seções, quando formos utilizar o conceito de ponto de cúspide em três dimensões, vamos introduzir na definição acima a condição de

$$\{\nabla f(p), \nabla Xf(p), \nabla X^2f(p)\}$$

ser linearmente independente, para que sejam estruturalmente estáveis, no sentido de que pequenas perturbações não a modifique.

Definição 1.8. Dado $Z = (X, Y) \in \Omega^r$, dizemos que um ponto $p \in S$ é dito ser uma **singularidade tangencial** de Z se $Xf(p)Yf(p) = 0$ e p não é uma singularidade dos campos X e Y .

Podemos também pensar em singularidades tangenciais para os campos X e Y que compõem o campo Z . Dizemos que um ponto $p \in S$ é uma singularidade tangencial do campo X se não for singularidade e se $Xf(p) = 0$.

Definição 1.9. Uma singularidade tangencial $p \in S$ é **singular** se é uma dobra invisível para X e Y . Por outro lado, a singularidade tangencial p é **regular** se não for singular.

Definição 1.10. Dado $Z = (X, Y) \in \Omega^r$, dizemos que um ponto $p \in S$ é dito ser uma **singularidade de Filippov** se $Z^F(p) = 0$.

Note que dizer que um ponto $p \in S$ é uma singularidade de Filippov é equivalente a dizer que

$$\det[X, Y](p) = \begin{vmatrix} X_1(p) & X_2(p) \\ Y_1(p) & Y_2(p) \end{vmatrix} = 0.$$

Definição 1.11. Dado $Z = (X, Y) \in \Omega^r$, dizemos que um ponto $p \in S$ é uma **S-singularidade** de Z se p for uma singularidade tangencial ou uma singularidade do campo de Filippov Z^F . Caso contrário, p é considerado um ponto **regular-regular** de Z .

Na Figura 1.7 temos alguns exemplos de pontos p regular-regular de Z .

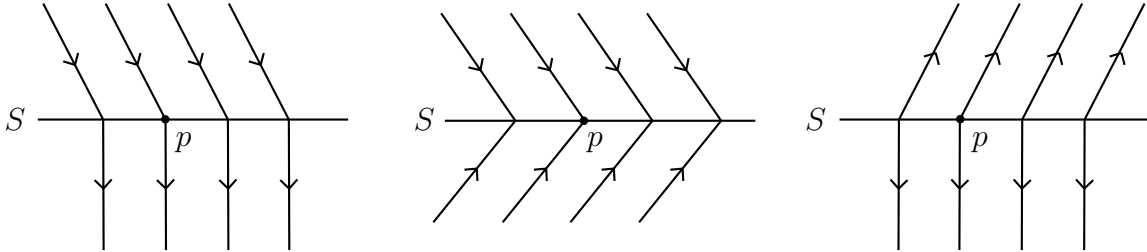


Figura 1.7: Pontos regular-regular.

Definição 1.12. Seja $Z = (X, Y) \in \Omega^r$ e $p \in S$ uma S-singularidade. Temos que p é considerado **elementar** se p é uma singularidade hiperbólica do campo de Filippov Z^F , ou se p é uma singularidade tangencial de Z e satisfaz a seguinte condição:

(DR) $Xf(p) = 0, X^2f(p) \neq 0$ e $Yf(p) \neq 0$ (resp. $Xf(p) \neq 0, Yf(p) = 0$ e $Y^2f(p) \neq 0$).
Neste caso, dizemos que p é um ponto de **dobra-regular** (resp. **regular-dobra**) de S .

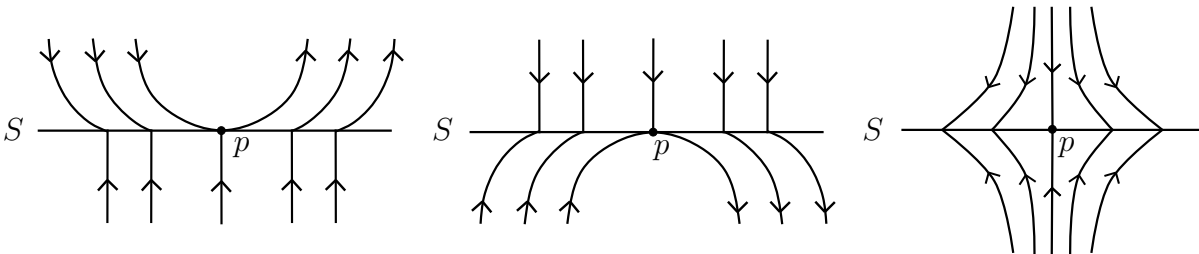


Figura 1.8: Pontos S-Singulares Elementares.

Observe que dizer que um ponto p é uma singularidade hiperbólica do Campo de Filippov é equivalente a

$$\det[X, Y](p) = 0 \quad \text{e} \quad \frac{d}{dt} (\det[X, Y]_{|S})(p) \neq 0.$$

Considere Ξ_0 como sendo o conjunto de todos os germes de campos vetoriais não suaves $Z \in \Omega^r$ tal que, para cada $p \in S$ ou p é um ponto regular-regular de Z ou p é uma S-singularidade elementar. Temos que para estes germes, em qualquer ponto de S , é mantido seu comportamento topológico sob pequenas perturbações.

Exemplo 1.2. Considere o campo $Z = (X, Y)$, sendo X e Y dados por

$$X(x, y) = (1, x) \quad \text{e} \quad Y(x, y) = (-1, x)$$

e o conjunto de descontinuidade $S = f^{-1}(0)$, com $f(x, y) = y$.

Sabemos que, por definição, os campos nas regiões M^+ e M^- são X e Y , respectivamente. Assim, temos

$$y \leq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = -1, \\ \dot{y} = x, \end{cases} \quad e \quad y \geq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = 1, \\ \dot{y} = x. \end{cases}$$

Portanto, note que

1. $\nabla f = \left(\frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y} \right) = (0, 1)$;
2. $Xf = X \cdot \nabla f = (1, x) \cdot (0, 1) = x$;
3. $Yf = Y \cdot \nabla f = (-1, x) \cdot (0, 1) = x$;
4. $X^2f = X \cdot \nabla Xf = (1, x) \cdot (1, 0) = 1$;
5. $Y^2f = Y \cdot \nabla Yf = (-1, x) \cdot (1, 0) = -1$.

Feito isto, vamos identificar as possíveis regiões da reta de descontinuidade e investigar a ocorrência de pontos singulares.

- Região de costura:

$$Xf(p)Yf(p) > 0 \Rightarrow x^2 > 0 \Rightarrow x \neq 0.$$

Logo, qualquer ponto de S , com exceção da origem, é ponto de costura.

- Região de deslizamento:

$$\left. \begin{array}{l} Xf(p) < 0 \\ Yf(p) > 0 \end{array} \right\} \Rightarrow x < 0 \text{ e } x > 0.$$

Contradição, logo não há região de deslizamento.

- Região de escape:

$$\left. \begin{array}{l} Xf(p) > 0 \\ Yf(p) < 0 \end{array} \right\} \Rightarrow x > 0 \text{ e } x < 0.$$

Contradição, logo não há região de escape.

- Pontos singulares para o campo X : Não há singularidades para o campo X .
- Pontos singulares para o campo Y : Não há singularidades para o campo Y .

Analisemos agora os pontos S -singulares da reta de descontinuidade S :

- Singularidades tangenciais: Note que os campos X e Y não possuem singularidades, e temos que

$$Xf(p)Yf(p) = 0 \Rightarrow x^2 = 0 \Rightarrow x = 0.$$

Logo, a origem é uma singularidade tangencial do campo Z .

- Singularidades do campo de Filippov: Note que não há regiões de deslizamento e escape, portanto não podemos definir o campo de Filippov.
- S-Singularidades elementares:

1. Pontos de dobra em relação ao campo X : Seja $p = (p_x, 0) \in S$. Então,

$$Xf(p) = 0 \Rightarrow p_x = 0.$$

Logo a origem $p = (0, 0)$ é um ponto de dobra para o campo X (note que $X^2f(P_X) = 1 \neq 0$).

2. Pontos de dobra em relação ao campo Y : Seja $p = (p_x, 0) \in S$. Então,

$$Yf(p) = 0 \Rightarrow p_x = 0.$$

Logo, a origem $p = (0, 0)$ é também um ponto de dobra para o campo Y .

Portanto, não há pontos de dobra-regular ou regular-dobra em S e com isso, temos que não há S -singularidades elementares.

Agora,

$$\begin{aligned} X &= \begin{cases} \dot{x} = 1 \\ \dot{y} = x \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} x = t + x_0 \\ \dot{y} = t + x_0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} x = t + x_0 \\ y = \frac{t^2}{2} + tx_0 + y_0 \end{cases} \\ &\Rightarrow y = \frac{(x - x_0)^2}{2} + (x - x_0)x_0 + y_0 \\ &\Rightarrow y = \frac{x^2}{2} - \frac{x_0^2}{2} + y_0, \end{aligned}$$

sendo (x_0, y_0) a condição inicial de uma solução. Com isso, temos que as órbitas em X são parábolas com a concavidade voltada para o semi-eixo positivo de y .

Do mesmo modo,

$$\begin{aligned} Y &= \begin{cases} \dot{x} = -1 \\ \dot{y} = x \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} x = -t + x_0 \\ \dot{y} = -t + x_0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} x = -t + x_0 \\ y = -\frac{t^2}{2} + tx_0 + y_0 \end{cases} \\ &\Rightarrow y = -\frac{(x_0 - x)^2}{2} + (x_0 - x)x_0 + y_0 \\ &\Rightarrow y = -\frac{x^2}{2} + \frac{x_0^2}{2} + y_0, \end{aligned}$$

sendo (x_0, y_0) a condição inicial de uma solução. Com isso, temos que as órbitas em Y são parábolas com a concavidade voltada para o semi-eixo negativo de y .

Além disto, temos em X que $x = t$, logo se $t \rightarrow \infty$ então $x \rightarrow \infty$. Já em Y temos $x = -t$, logo fazendo $t \rightarrow \infty$, teremos $x \rightarrow -\infty$. Assim, concluímos que o retrato de fase deste exemplo tem a forma aproximada da Figura 1.9.

Como no exemplo acima não há nenhum ponto S -singular elementar, um campo arbitrariamente próximo de $Z_0 = (X, Y)$ poderá não ter seu retrato de fase topologicamente equivalente a Z_0 . Tomemos por exemplo o campo $Z_n = (X_n, Y_n)$, em que X_n e Y_n são dados por

$$X_n(x, y) = \left(1 + \frac{1}{n}, x + \frac{1}{n}\right) \text{ e } Y_n(x, y) = \left(-1 - \frac{1}{n}, x - \frac{1}{n}\right)$$

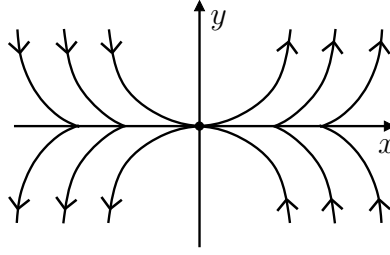


Figura 1.9: Retrato de fase do Exemplo 1.2.

e o conjunto de descontinuidade $S = f^{-1}(0)$, com $f(x, y) = y$.

Note que o campo Z_n converge para Z_0 quando $n \rightarrow \infty$. Além disso, temos que

$$y \leq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = -1 - \frac{1}{n}, \\ \dot{y} = x - \frac{1}{n}, \end{cases} \quad e \quad y \geq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = 1 + \frac{1}{n}, \\ \dot{y} = x + \frac{1}{n}. \end{cases}$$

Portanto,

1. $\nabla f = \left(\frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y} \right) = (0, 1)$;
2. $X_n f = X_n \cdot \nabla f = \left(1 + \frac{1}{n}, x + \frac{1}{n} \right) \cdot (0, 1) = x + \frac{1}{n}$;
3. $Y_n f = Y_n \cdot \nabla f = \left(-1 - \frac{1}{n}, x - \frac{1}{n} \right) \cdot (0, 1) = x - \frac{1}{n}$;
4. $X_n^2 f = X_n \cdot \nabla X_n f = \left(1 + \frac{1}{n}, x + \frac{1}{n} \right) \cdot (1, 0) = 1 + \frac{1}{n}$;
5. $Y_n^2 f = Y_n \cdot \nabla Y_n f = \left(-1 - \frac{1}{n}, x - \frac{1}{n} \right) \cdot (1, 0) = -1 - \frac{1}{n}$;
6. $\det[X, Y] = \begin{vmatrix} 1 + \frac{1}{n} & x + \frac{1}{n} \\ -1 - \frac{1}{n} & x - \frac{1}{n} \end{vmatrix} = 2x \left(1 + \frac{1}{n} \right)$.

- Região de costura:

$$\begin{aligned} X_n f(p) Y_n f(p) > 0 &\Rightarrow \left(x + \frac{1}{n} \right) \left(x - \frac{1}{n} \right) > 0 \Rightarrow x^2 - \frac{1}{n^2} > 0 \Rightarrow \\ &\Rightarrow x^2 > \frac{1}{n^2} \Rightarrow x > \frac{1}{n} \text{ ou } x < -\frac{1}{n}. \end{aligned}$$

Logo todo $p = (x, 0) \in S$ tal que $x > \frac{1}{n}$ ou $x < -\frac{1}{n}$ é um ponto de costura.

- Região de deslizamento:

$$\left. \begin{array}{l} X_n f < 0 \\ Y_n f > 0 \end{array} \right\} \Rightarrow x + \frac{1}{n} < 0 \text{ e } x - \frac{1}{n} > 0 \Rightarrow x < -\frac{1}{n} \text{ e } x > \frac{1}{n}.$$

Contradição, logo não há região de deslizamento.

- Região de escape:

$$\left. \begin{array}{l} X_n f > 0 \\ Y_n f < 0 \end{array} \right\} \Rightarrow x + \frac{1}{n} > 0 \text{ e } x - \frac{1}{n} < 0 \Rightarrow -\frac{1}{n} < x < \frac{1}{n}.$$

Logo, todo $p = (x, 0) \in S$ tal que $-\frac{1}{n} < x < \frac{1}{n}$ é uma ponto de escape.

- Pontos singulares para o campo X : Não há singularidades para o campo X .
- Pontos singulares para o campo Y : Não há singularidades para o campo Y .

Como há uma região de escape em $I = \{(x, y) \in S; -\frac{1}{n} < x < \frac{1}{n}\}$, podemos definir o campo de Filippov. Pela definição dada anteriormente, sabemos que

$$Z^F = \frac{Yf \cdot X - Xf \cdot Y}{Yf - Xf}.$$

Então,

$$Z^F(x, 0) = \frac{(x - \frac{1}{n}) \cdot (1 + \frac{1}{n}, x + \frac{1}{n}) - (x + \frac{1}{n}) \cdot (-1 - \frac{1}{n}, x - \frac{1}{n})}{(x - \frac{1}{n}) - (x + \frac{1}{n})} = (-x(1 + n), 0).$$

Analisemos agora os pontos S -singulares da reta de descontinuidade S :

- Singularidades tangenciais: Note que os campos X e Y não possuem singularidades, e temos que

$$\begin{aligned} X_n f(p) Y_n f(p) = 0 &\Rightarrow \left(x + \frac{1}{n}\right) \left(x - \frac{1}{n}\right) = 0 \Rightarrow x^2 - \frac{1}{n^2} = 0 \Rightarrow \\ &\Rightarrow x^2 = \frac{1}{n^2} \Rightarrow x = \frac{1}{n} \text{ ou } x = -\frac{1}{n}. \end{aligned}$$

Logo, os pontos $(-\frac{1}{n}, 0)$ e $(\frac{1}{n}, 0)$ são singularidades tangenciais do campo Z .

- Singularidades de Filippov:

$$Z^F(p) = 0 \Rightarrow (-x(1 + n), 0) = (0, 0) \Rightarrow x = 0.$$

Portanto, a única singularidade do campo de Filippov é a origem.

- S -singularidades elementares:

1. Pontos de dobra-regular em S : Seja $p = (p_x, 0) \in S$. Então,

$$\begin{aligned} X_n f(p) = 0 &\Rightarrow p_x + \frac{1}{n} = 0 \Rightarrow p_x = -\frac{1}{n} \Rightarrow p = \left(-\frac{1}{n}, 0\right). \\ Y_n f(p) &= -\frac{1}{n} - \frac{1}{n} = -\frac{2}{n} \neq 0, \forall n. \\ X_n^2 f(p) &= 1 + \frac{1}{n} \neq 0, \forall n. \end{aligned}$$

Segue que $p = (-\frac{1}{n}, 0)$ é ponto de dobra-regular de S , e portanto uma S -singularidade elementar.

2. Pontos de regular-dobra em S : Seja $p = (p_x, 0) \in S$. Então,

$$\begin{aligned} Y_n f(p) = 0 &\Rightarrow p_x - \frac{1}{n} = 0 \Rightarrow p_x = \frac{1}{n} \Rightarrow p = \left(\frac{1}{n}, 0\right). \\ X_n f(p) &= \frac{1}{n} + \frac{1}{n} = \frac{2}{n} \neq 0, \forall n. \\ Y_n^2 f(p) &= -1 - \frac{1}{n} \neq 0, \forall n. \end{aligned}$$

Segue que $p = (\frac{1}{n}, 0)$ é ponto de regular-dobra de S , e portanto uma S -singularidade elementar.

3. Singularidades hiperbólicas do campo de Filippov:

Considere a parametrização $\sigma(t) = (t, 0)$ de S .

Assim, temos que

$$\det[X, Y]_{|_S}(t) = 2t \left(1 + \frac{1}{n}\right).$$

Portanto,

$$\frac{d}{dt} (\det[X, Y]_{|_S})(t) = 2 \left(1 + \frac{1}{n}\right) \Rightarrow \frac{d}{dt} (\det[X, Y]_{|_S})(0, 0) \neq 0.$$

Concluimos então que $(0, 0)$ é um ponto S -singular elementar da reta de descontinuidade.

Baseado neste cálculos, o retrato de fase deste exemplo é apresentado na Figura 1.10.

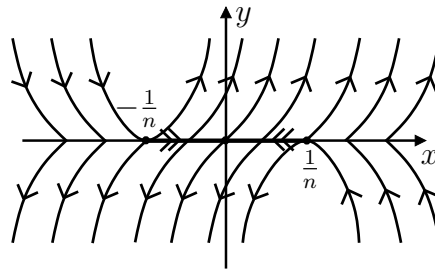


Figura 1.10: Retrato de fase do Exemplo 1.2 com perturbação.

Observamos que quando temos uma região de escape ou deslizamento em Z , existe a possibilidade de termos pontos críticos tanto nos campos X e Y , quanto em Z^F . No caso em que estes pontos são selas, se existir órbitas conectando uma singularidade à outra, elas recebem um nome específico.

Definição 1.13. *Uma S -conexão de sela de $Z = (X, Y)$ em Ω^r é uma órbita γ de Z conectando ou um ponto de sela crítico de X ou Y e um ponto crítico de Z^F do tipo sela ou dois pontos de sela críticos de Z^F , ou dois pontos de sela críticos de X ou/e Y de tal modo que é permitido aos seus pontos interiores encontrar S somente em S^c .*

1.1.3 Órbitas S-Periódicas e Gráficos

No estudo de sistemas dinâmicos suaves por partes, podemos estender o conceito de órbitas periódicas para os casos em que algumas conexões de órbitas regulares dos campos X e Y se conectam em S e formam uma trajetória periódica.

Definição 1.14. *Dizemos que uma curva fechada γ , formada por partes de órbitas regulares de X em M^+ e órbitas regulares de Y em M^- é uma **órbita S -periódica** de $Z = (X, Y)$ se γ intersecta S somente em S^c e cada parte é transversal a S .*

Observação 1.4. Dada uma órbita S -periódica

$$\gamma = \gamma_0 \cup \gamma_1 \cup \dots \cup \gamma_k, \quad \gamma_{2i} \in M^+, \gamma_{2i+1} \in M^-$$

e

$$\gamma_j \cap S = \{p_j\} \cup \{p_{j+1}\}$$

podemos definir a coleção de germes em p_j de C^r -transformações de Poincaré $\eta_j : (S, p_j) \rightarrow (S, p_{j+1})$, com $j = 0, 1, \dots, k$ (associado a X ou a Y), tal que a função primeiro retorno associada é dada por:

$$\eta = \eta_k \circ \eta_{k-1} \circ \dots \circ \eta_0,$$

com $\eta(p_0) = p_0$.

Definição 1.15. *Uma órbita S -periódica γ de Z é **elementar** se a função primeiro retorno associada (em qualquer ponto $p \in \gamma$) satisfaz $\eta'(p) \neq 1$.*

Desta forma, assim como no estudo de órbitas periódicas em sistemas dinâmicos suaves, podemos analisar se órbitas S -periódicas são atratoras ou repulsoras.

Definição 1.16. *Dizemos que uma curva fechada γ é um **gráfico** de $Z = (X, Y)$ se ela é formada por partes de órbitas regulares de Z^F e/ou partes de órbitas regulares de X em M^+ e/ou partes de órbitas regulares de Y em M^- .*

Definição 1.17. *Um gráfico de $Z = (X, Y)$ é **simples** se ele coincide com S . Neste caso, S é a região de escape ou a região de deslizamento de Z .*

Para mais detalhes sobre a teoria de sistemas dinâmicos suaves por partes em \mathbb{R}^2 ver [1].

1.2 Sistemas Dinâmicos Suaves por Partes em \mathbb{R}^3

Estudaremos sistemas dinâmicos suaves por partes em três dimensões. Veremos que os conceitos iniciais apresentados na seção anterior podem ser generalizados para três dimensões e apresentaremos algumas diferenças, como na classificação de pontos S -singulares elementares.

1.2.1 Introdução

Seja $f : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ uma função C^∞ , que tem 0 como valor regular. Note que o conjunto de descontinuidade $S = f^{-1}(0)$ possui dimensão 2. Além disso, da mesma forma como em \mathbb{R}^2 , se assumirmos que S possui apenas uma componente conexa, então temos que $\mathbb{R}^3 \setminus S$ possui duas componentes conexas, denotadas novamente por $M^+ = f^{-1}(0, \infty)$ e $M^- = f^{-1}(-\infty, 0)$.

Considere o espaço Ω^r em \mathbb{R}^3 , como sendo o espaço dos campos vetoriais $Z = (X, Y)$ sobre \mathbb{R}^3 tal que:

$$Z(q) = \begin{cases} X(q), & \text{se } f(q) \geq 0, \\ Y(q), & \text{se } f(q) \leq 0, \end{cases} \quad \text{em que } X, Y \in \chi^r.$$

Porém, neste caso temos que χ^r é o conjunto dos germes de campos vetoriais de classe C^r em S , definidos sobre \mathbb{R}^3 .

Se $Z = (X, Y) \in \Omega^r$, então podemos classificar novamente as três regiões distintas em S :

- **Região de costura:** $S^c = \{p \in S; Xf(p)Yf(p) > 0\}$;
- **Região de deslizamento:** $S^d = \{p \in S; Xf(p) < 0, Yf(p) > 0\}$;

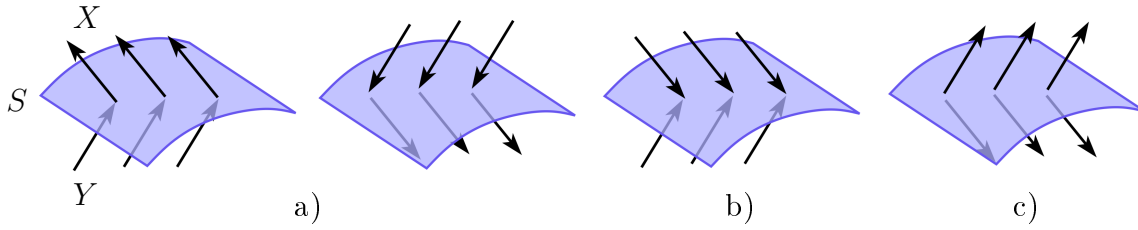


Figura 1.11: Regiões em S : S^c em a), S^d em b) e S^e em c).

- **Região de escape:** $S^e = \{p \in S; Xf(p) > 0, Yf(p) < 0\}$.

Além disso, em uma região de escape ou de deslizamento, podemos utilizar a mesma definição vista anteriormente de campo de Filippov para um determinado $p \in S$, como sendo

$$Z^F(p) = \frac{Yf(p)X(p) - Xf(p)Y(p)}{Yf(p) - Xf(p)}.$$

Para se ter uma ideia de sua construção algébrica, ver Figura 1.12. Observe que o vetor $Z^F(p)$ está no plano tangente a S dado por T_pS .

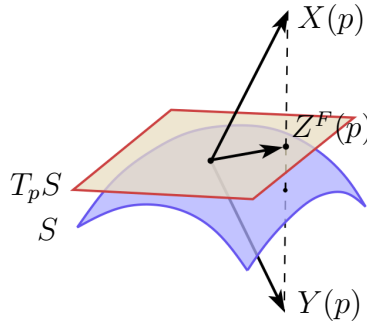


Figura 1.12: Campo de Filippov em \mathbb{R}^3 .

Exemplo 1.3. Considere o campo $Z = (X, Y)$, sendo X e Y dados por

$$X(x, y) = (1, 1, -1) \text{ e } Y(x, y) = (1, 1, 1)$$

e o conjunto de descontinuidade $S = f^{-1}(0)$, com $f(x, y, z) = z$.

Sabemos que por definição os campos nas regiões M^+ e M^- são X e Y , respectivamente. Assim, temos que

$$z \leq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = 1, \\ \dot{y} = 1, \\ \dot{z} = 1, \end{cases} \quad e \quad z \geq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = 1, \\ \dot{y} = 1, \\ \dot{z} = -1. \end{cases}$$

Portanto, graficamente temos uma região de deslize, podendo assim definir sobre S o campo de Filippov associado ao campo de vetores Z . Para isso, note que

- $\nabla f = \left(\frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y}, \frac{\partial f}{\partial z} \right) = (0, 0, 1)$;
- $Xf = X \cdot \nabla f = (1, 1, -1) \cdot (0, 0, 1) = -1$;
- $Yf = Y \cdot \nabla f = (1, 1, 1) \cdot (0, 0, 1) = 1$.

Logo, temos

$$Z^F(p) = \frac{(1) \cdot (1, 1, -1) - (-1) \cdot (1, 1, 1)}{(1) - (-1)} = \frac{(2, 2, 0)}{2} = (1, 1, 0).$$

Com isso, podemos representar o retrato de fase pela Figura 1.13.

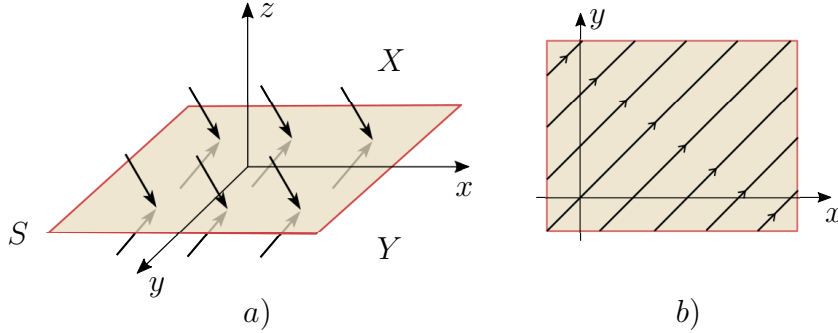


Figura 1.13: a) Retrato de fase. b) Campo de Filippov.

Quando os conjuntos de tangencias de X e Y são iguais, isto é $S_X = S_Y$, é possível construir um campo semelhante ao de Filippov, o qual chamaremos de **campo vetorial deslizante tangencial** e denotaremos por Z^T . Para isso, dado um ponto em $p \in S_X$, vamos associar a ele o vetor $Z^T(p)$ no cone gerado por $X(p)$ e $Y(p)$ que seja tangente a S_X .

Para visualizarmos o campo deslizante tangencial de forma algébrica, devemos proceder de forma semelhante ao que foi feito para o campo de Filippov. Considere então as combinações conexas de X e Y , dadas por

$$Z_\alpha = \alpha \cdot X + (1 - \alpha)Y.$$

Encontremos agora um α tal que Z_α seja tangente a S_X em p , ou seja $\langle Z_\alpha, W \rangle = 0$, em que $w(t)$ é uma parametrização de S_X com $w(0) = p$ e $w'(0) = v$, e W é um vetor ortogonal a v em p e que está contido em $T_p S$. Neste trabalho tomaremos $W = v \wedge \nabla f$.

Para isso, primeiro consideramos XW como sendo uma notação para $\langle X, W \rangle$. Assim, temos

$$\begin{aligned} \langle \alpha X + (1 - \alpha)Y, W \rangle = 0 &\Leftrightarrow \alpha \cdot \langle X, W \rangle + (1 - \alpha)\langle Y, W \rangle = 0 \\ \Leftrightarrow \alpha XW + (1 - \alpha)YW = 0 &\Leftrightarrow \alpha \cdot (XW - YW) = -YW \\ \Leftrightarrow \alpha = \frac{YW}{YW - XW}. \end{aligned}$$

Portanto, temos que o campo deslizante tangencial é dado por

$$Z^T(p) = \left(\frac{YW}{YW - XW} \right) X(p) - \left(\frac{XW}{YW - XW} \right) Y(p).$$

Exemplo 1.4. Considere o campo $Z = (X, Y)$, sendo X e Y dados, respectivamente, por

$$X(x, y) = (x, 1, y) \text{ e } Y(x, y) = (x, -1, -y)$$

e o conjunto de descontinuidade $S = f^{-1}(0)$, com $f(x, y, z) = z$.

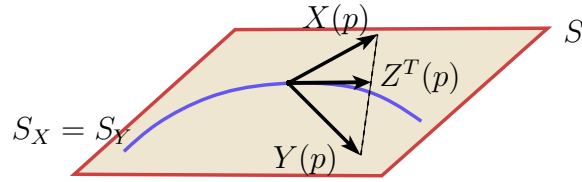


Figura 1.14: Campo vetorial deslizante tangencial.

Por definição os campos nas regiões M^+ e M^- são X e Y , respectivamente. Portanto, temos que

$$z \leq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = x, \\ \dot{y} = -1, \\ \dot{z} = -y, \end{cases} \quad e \quad z \geq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = x, \\ \dot{y} = 1, \\ \dot{z} = y. \end{cases}$$

Além disso, note que

1. $\nabla f = \left(\frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y}, \frac{\partial f}{\partial z} \right) = (0, 0, 1)$;
2. $Xf = X \cdot \nabla f = (x, 1, y) \cdot (0, 0, 1) = y$;
3. $Yf = Y \cdot \nabla f = (x, -1, -y) \cdot (0, 0, 1) = -y$;

Portanto, temos que os conjuntos de tangência S_X e S_Y são iguais. De fato,

$$S_X = \{p \in S; Xf(p) = 0\} \Rightarrow S_X = \{p = (p_x, p_y, 0) \in S; p_y = 0\},$$

ou seja, S_X é o eixo x . Analogamente, mostra-se o mesmo para S_Y .

Com isso, podemos definir o campo de vetores deslizante tangencial. Para isso, considere a parametrização $w(t) = (t, 0, 0)$ para $S_X = S_Y$, e o vetor

$$W = w'(t) \wedge \nabla f = (1, 0, 0) \wedge (0, 0, 1) = (0, -1, 0).$$

Assim,

$$XW = \langle X, W \rangle = (x, 1, y) \cdot (0, -1, 0) = -1;$$

$$YW = \langle Y, W \rangle = (x, -1, -y) \cdot (0, -1, 0) = 1.$$

Logo, o campo será

$$Z^T(p) = \left(\frac{1}{1 - (-1)} \right) (x, 1, y) - \left(\frac{(-1)}{1 - (-1)} \right) (x, -1, -y) = (x, 0, 0).$$

Observe que existe uma singularidade repulsora em $p = (0, 0, 0)$, (ver Figura 1.15).

1.2.2 Considerações Locais

Assim como no caso bidimensional, é importante analisar o comportamento das soluções de $\dot{q} = Z(q)$ nas proximidades de pontos específicos da região de descontinuidade. Para isso, podemos estender o conceito de singularidade tangencial e S -singularidade, vistos nas Definições 1.8 e 1.11, para o \mathbb{R}^3 .

Podemos também definir singularidades elementares como:

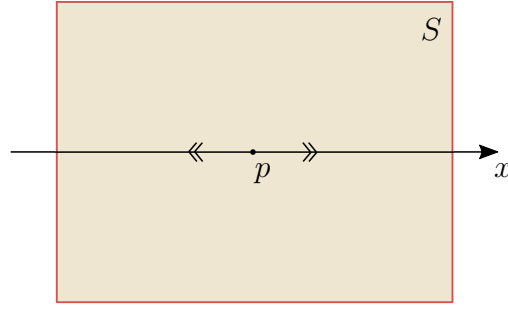


Figura 1.15: Campo vetorial deslizante tangencial Z^T do Exemplo 1.4.

Definição 1.18. *Seja $Z = (X, Y) \in \Omega^r$ e $p \in S$ uma S -singularidade. Temos que p é considerado **elementar** se p é uma singularidade hiperbólica do campo de Filippov Z^F , ou se p é uma singularidade tangencial de Z e satisfaz uma das seguintes condições:*

- (DR) $Xf(p) = 0, X^2f(p) \neq 0$ e $Yf(p) \neq 0$ (resp. $Xf(p) \neq 0, Yf(p) = 0$ e $Y^2f(p) \neq 0$). Neste caso, dizemos que p é um ponto de **dobra-regular** (resp. **regular-dobra**) de S .
- (CR) $Xf(p) = 0, X^2f(p) = 0, X^3f(p) \neq 0$ e $Yf(p) \neq 0$ (resp. $Xf(p) \neq 0, Yf(p) = 0, Y^2f(p) = 0$ e $Y^3f(p) \neq 0$), e $\{\nabla f(p), \nabla Xf(p), \nabla X^2f(p)\}$ é um conjunto linearmente independente (resp. $\{\nabla f(p), \nabla Yf(p), \nabla Y^2f(p)\}$). Nesse caso, dizemos que p é um ponto de **cúspide-regular** (resp. **regular-cúspide**) de S .
- (DD) Se $Xf(p) = 0, X^2f(p) \neq 0, Yf(p) = 0, Y^2f(p) \neq 0$ e $S_X \pitchfork S_Y$ em p . Nesse caso, dizemos que p é um ponto de **dobra-dobra** de S .

Note que podemos ainda definir Ξ_0 , para representar o conjunto de todos os germes de campos vetoriais não suaves $Z \in \Omega^r$ tal que, para cada $p \in S$ ou p é um ponto regular-regular de Z ou p é uma S -singularidade elementar.

1.2.3 Singularidade dobra-dobra

Nesta subseção iremos apresentar um estudo mais detalhado da singularidade dobra-dobra, com o objetivo de classificá-la em quatro classes topológicas distintas de acordo com a derivada de Lie de segunda ordem.

Proposição 1.1. *Se $Z = (X, Y) \in \Omega^r$ é um campo vetorial suave por partes com um ponto dobra-dobra em p tal que $S_X \pitchfork S_Y$ em p , então existem coordenadas (x, y, z) em torno de p tal que $f(x, y, z) = z$ e Z é dado por:*

$$X(x, y, z) = \begin{pmatrix} \alpha \\ 1 \\ \delta y \end{pmatrix} \text{ e } Y(x, y, z) = \begin{pmatrix} \gamma + \mathcal{O}(|(x, y, z)|) \\ \beta + \mathcal{O}(|(x, y, z)|) \\ x + \mathcal{O}(|(x, y, z)|^2) \end{pmatrix},$$

em que $\text{sgn}(\delta) = \text{sgn}(X^2f(p))$, $\text{sgn}(\gamma) = \text{sgn}(Y^2f(p))$ e $\alpha, \beta, \gamma \in \mathbb{R}$.

Demonstração. Basta utilizar as coordenadas (x, y, z) do Teorema 2 de [2] para colocar X na forma $X(x, y, z) = (0, 1, \delta y)$ e $f(x, y, z) = z$. Além disso, considerar a expansão de Taylor de Y neste sistema de coordenadas para obter $Yf(x, y, z) = x + \mathcal{O}(|(x, y, z)|^2)$. \square

Definição 1.19. Se $Z \in \Omega^r$ tem uma singularidade dobra-dobra em p , então o sistema de coordenadas da Proposição 1.1 será chamado de **coordenadas normais** de Z em p e os parâmetros de Z nas coordenadas normais serão referidos como **parâmetros normais** de Z em p . Denotamos $Z = Z(\alpha, \beta, \gamma)$.

Proposição 1.2. Seja $Z = (X, Y) \in \Omega^r$ um campo vetorial suave por partes tendo um ponto de dobra em p tal que $S_X \pitchfork S_Y$ em p . Então, o campo de Filippov normalizado de Z tem uma singularidade em p e é dado por

$$Z_N^F(x, y) = \begin{pmatrix} \alpha & -\delta\gamma \\ 1 & -\delta\beta \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} + \mathcal{O}(|(x, y)|^2)$$

nas coordenadas normais de Z em p , em que $\delta = \text{sgn}(X^2 f(p))$, $\text{sgn}(\gamma) = \text{sgn}(Y^2 f(p))$, $\alpha, \beta, \gamma \in \mathbb{R}$.

Demonstração. Decorre diretamente da expressão de Z neste sistema de coordenadas. \square

Finalmente, podemos classificar uma singularidade dobra-dobra da seguinte forma:

Definição 1.20. Um ponto de dobra-dobra p de $Z = (X, Y) \in \Omega^r$ é dito ser:

- uma **dobra-dobra visível** se $X^2 f(p) > 0$ e $Y^2 f(p) < 0$;
- uma **dobra-dobra invisível-visível** se $X^2 f(p) < 0$ e $Y^2 f(p) < 0$;
- uma **dobra-dobra visível-invisível** se $X^2 f(p) > 0$ e $Y^2 f(p) > 0$;
- uma **dobra-dobra invisível** se $X^2 f(p) < 0$ e $Y^2 f(p) > 0$, neste caso, p também é chamado de **T-singularidade**.

Na Figura 1.16 ilustramos tais situações.

Observação 1.5. Nos referimos a uma dobra-dobra visível, invisível-visível/visível invisível, invisível como uma dobra-dobra hiperbólica, parabólica e elíptica, respectivamente.

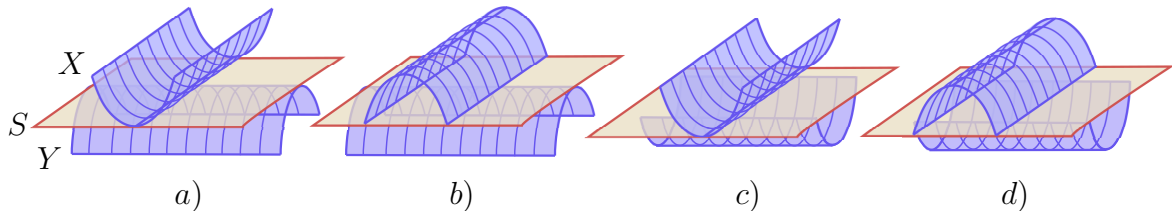


Figura 1.16: Singularidade dobra-dobra: a) visível, b) invisível-visível, c) visível-invisível e d) invisível.

Exemplo 1.5. Considere o campo $Z = (X, Y)$, sendo X e Y dados, respectivamente, por

$$X(x, y) = (1, 1, -y) \text{ e } Y(x, y) = (1, 1, x)$$

e o conjunto de descontinuidade $S = f^{-1}(0)$, com $f(x, y, z) = z$.

Sabemos que, por definição, os campos nas regiões M^+ e M^- são X e Y , respectivamente. Portanto, temos que

$$z \leq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = 1, \\ \dot{y} = 1, \\ \dot{z} = x, \end{cases} \quad e \quad z \geq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = 1, \\ \dot{y} = 1, \\ \dot{z} = -y. \end{cases}$$

Além disso, note que

1. $\nabla f = \left(\frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y}, \frac{\partial f}{\partial z} \right) = (0, 0, 1)$;
2. $Xf = X \cdot \nabla f = (1, 1, -y) \cdot (0, 0, 1) = -y$;
3. $Yf = Y \cdot \nabla f = (1, 1, x) \cdot (0, 0, 1) = x$;
4. $X^2f = X \cdot \nabla Xf = (1, 1, -y) \cdot (0, -1, 0) = -1$;
5. $Y^2f = Y \cdot \nabla Yf = (1, 1, x) \cdot (1, 0, 0) = -1$;
6. $X^3f = X \cdot \nabla X^2f = (1, 1, -y) \cdot (0, 0, 0) = 0$;
7. $Y^3f = Y \cdot \nabla Y^2f = (1, 1, x) \cdot (0, 0, 0) = 0$.

Com isso, inicialmente podemos analisar quem são os conjuntos de tangência S_X e S_Y . Como temos que $S_X = \{p \in S; Xf(p) = 0\}$, então

$$S_X = \{p = (p_x, p_y, 0) \in S; -p_y = 0\},$$

ou seja, S_X é o eixo x . Analogamente, mostra-se que S_Y é o eixo y .

Feito isto, vamos identificar as possíveis regiões da superfície de descontinuidade e investigar a ocorrência de pontos singulares.

- Região de costura:

$$\begin{aligned} Xf(p)Yf(p) > 0 &\Rightarrow (-y)(x) > 0 \Rightarrow yx < 0 \Rightarrow \\ &x > 0 \text{ e } y < 0 \text{ ou } x < 0 \text{ e } y > 0. \end{aligned}$$

Logo, temos que o segundo e o quarto quadrante são regiões de costura.

- Região de deslizamento:

$$\left. \begin{array}{l} Xf(p) < 0 \\ Yf(p) > 0 \end{array} \right\} \Rightarrow -y < 0 \text{ e } x > 0 \Rightarrow y > 0 \text{ e } x > 0.$$

Logo, o primeiro quadrante é uma região de deslizamento.

- Região de escape:

$$\left. \begin{array}{l} Xf(p) > 0 \\ Yf(p) < 0 \end{array} \right\} \Rightarrow -y > 0 \text{ e } x < 0 \Rightarrow y < 0 \text{ e } x < 0.$$

Logo, o terceiro quadrante é uma região de escape.

Como temos regiões de deslizamento e escape, podemos definir o campo de Filippov sobre S , da seguinte forma:

$$Z^F(p) = \frac{(x) \cdot (1, 1, -y) - (-y) \cdot (1, 1, x)}{(x) - (-y)} = \frac{(x + y, x + y, 0)}{x + y} = (1, 1, 0).$$

Com isso, continuemos nossa análise do campo Z .

- Pontos singulares para o campo X : Não há singularidades para o campo X .
- Pontos singulares para o campo Y : Não há singularidades para o campo Y .

Analisemos agora os pontos S -singulares da reta de descontinuidade S :

- Singularidades tangenciais: Sabemos que os campos X e Y não possuem singularidades, e temos que

$$Xf(p)Yf(p) = 0 \Rightarrow -y \cdot x = 0 \Rightarrow x = 0 \text{ ou } y = 0.$$

Logo, todos os pontos dos eixos x e y são singularidades tangenciais do campo de vetores Z .

- Singularidades do campo de Filippov: Note que o campo de Filippov $Z^F(p) = (1, 1, 0)$ não possui singularidades.

- S -singularidades elementares:

1. Note que não existem singularidades hiperbólicas do campo de Filippov.

2. Pontos de dobra-regular: Seja $p = (p_x, p_y, 0) \in S$. Então,

$$Xf(p) = 0 \Rightarrow -p_y = 0 \Rightarrow p = (p_x, 0, 0).$$

$$X^2f(p) = -1 \neq 0.$$

$$Yf(p_x, 0, 0) \neq 0 \Rightarrow p_x \neq 0.$$

Portanto, temos que todos os pontos do eixo x , exceto a origem, são pontos de dobra-regular.

3. Pontos de regular-dobra: Seja $p = (p_x, p_y, 0) \in S$. Então,

$$Yf(p) = 0 \Rightarrow p_x = 0 \Rightarrow p = (0, p_y, 0).$$

$$Y^2f(p) = 1 \neq 0.$$

$$Xf(0, p_y, 0) \neq 0 \Rightarrow -p_y \neq 0.$$

Portanto, temos que todos os pontos do eixo y , exceto a origem, são pontos de regular-dobra.

4. Como $X^3f(p) = 0$ e $Y^3f(p) = 0$, temos que não há pontos de cúspide-regular ou regular-cúspide.

5. Pontos de dobra-dobra: Seja $p = (p_x, p_y, 0) \in S$. Então,

$$Xf(p) = 0 \Rightarrow -p_y = 0 \Rightarrow p = (p_x, 0, 0).$$

$$X^2f(p) = -1 \neq 0.$$

$$Yf(p) = 0 \Rightarrow p_x = 0 \Rightarrow p = (0, 0, 0).$$

$$Y^2f(p) = 1 \neq 0.$$

Além disso, note que $S_X \pitchfork S_Y$ em $(0, 0, 0)$. Portanto, temos que a origem é um ponto de dobra-dobra.

Pela Definição 1.20, como $X^2f(0) < 0$ e $Y^2f(0) > 0$, temos que a origem é uma T -singularidade.

Com isso, podemos esboçar o retrato de fase do campo Z como na Figura 1.17.

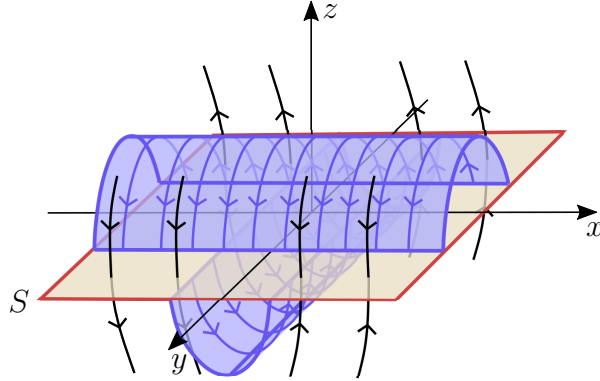


Figura 1.17: Retrato de fase do Exemplo 1.5.

Para finalizar este capítulo, assim como vimos no caso bidimensional, o exemplo a seguir mostra que se perturbarmos um ponto S -singular não elementar, podemos obter comportamentos que não são topologicamente equivalentes.

Exemplo 1.6. Considere o campo $Z = (X, Y)$, sendo X e Y dados, respectivamente, por

$$X(x, y) = (1, 0, x^2 + y) \text{ e } Y(x, y) = (1, 0, -x^2 + y),$$

e o conjunto de descontinuidade $S = f^{-1}(0)$, com $f(x, y, z) = z$.

Sabemos que por definição os campos nas regiões M^+ e M^- são X e Y , respectivamente. Portanto, temos que

$$z \leq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = 1, \\ \dot{y} = 0, \\ \dot{z} = -x^2 + y, \end{cases} \quad \text{e} \quad z \geq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = 1, \\ \dot{y} = 0, \\ \dot{z} = x^2 + y. \end{cases}$$

Além disso, notamos que

1. $\nabla f = \left(\frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y}, \frac{\partial f}{\partial z} \right) = (0, 0, 1)$;
2. $Xf = X \cdot \nabla f = (1, 0, x^2 + y) \cdot (0, 0, 1) = x^2 + y$;
3. $Yf = Y \cdot \nabla f = (1, 0, -x^2 + y) \cdot (0, 0, 1) = -x^2 + y$;
4. $X^2f = X \cdot \nabla Xf = (1, 0, x^2 + y) \cdot (2x, 1, 0) = 2x$;
5. $Y^2f = Y \cdot \nabla Yf = (1, 0, -x^2 + y) \cdot (-2x, 1, 0) = -2x$;
6. $X^3f = X \cdot \nabla X^2f = (1, 0, x^2 + y) \cdot (2, 0, 0) = 2$;
7. $Y^3f = Y \cdot \nabla Y^2f = (1, 0, -x^2 + y) \cdot (-2, 0, 0) = -2$.

Desta forma, podemos analisar quem são os conjuntos de tangência S_X e S_Y . Como temos que $S_X = \{p \in S; XF(p) = 0\}$, então

$$S_X = \{p = (p_x, p_y, 0) \in S; p_x^2 + p_y = 0\},$$

ou seja, S_X é a parábola $y = -x^2$. Analogamente, mostra-se que S_Y é a parábola $y = x^2$.

Agora, vamos identificar as possíveis regiões da superfície de descontinuidade e investigar a ocorrência de pontos singulares.

- Região de costura:

$$Xf(p)Yf(p) > 0 \Rightarrow (x^2 + y)(-x^2 + y) > 0.$$

- Região de deslizamento:

$$\left. \begin{array}{l} Xf(p) < 0 \\ Yf(p) > 0 \end{array} \right\} \Rightarrow (x^2 + y) < 0 \text{ e } (-x^2 + y) > 0.$$

Portanto, não há região de deslizamento.

- Região de escape:

$$\left. \begin{array}{l} Xf(p) > 0 \\ Yf(p) < 0 \end{array} \right\} \Rightarrow (x^2 + y) > 0 \text{ e } (-x^2 + y) < 0.$$

Com isso, temos que a superfície de descontinuidade será dividida conforme mostrado na Figura 1.18.

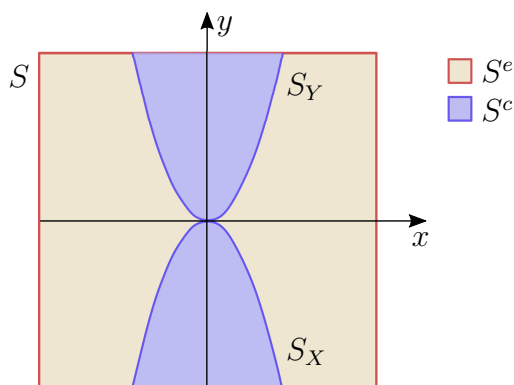


Figura 1.18: Superfície de descontinuidade do Exemplo 1.6.

Como temos regiões de escape, podemos definir o Campo de Filippov sobre S , da seguinte forma:

$$\begin{aligned} Z^F(p) &= \frac{(-x^2 + y) \cdot (1, 0, x^2 + y) - (x^2 + y) \cdot (1, 0, -x^2 + y)}{(-x^2 + y) - (x^2 + y)} \Rightarrow \\ &\Rightarrow Z^F(p) = \frac{(-2x^2, 0, 0)}{-2x^2} = (1, 0, 0). \end{aligned}$$

Com isso, continuemos nossa análise do campo Z .

- Pontos singulares para o campo X : Não há singularidades para o campo X .
- Pontos singulares para o campo Y : Não há singularidades para o campo Y .

Analisemos agora os pontos S -singulares da reta de descontinuidade S :

- Singularidades tangenciais: Sabemos que os campos X e Y não possuem singularidades, e temos que

$$Xf(p)Yf(p) = 0 \Rightarrow (x^2 + y)(-x^2 + y) = 0.$$

Logo, todos os pontos das parábolas $y = x^2$ e $y = -x^2$ são singularidades tangenciais do campo Z .

- Singularidades do campo de Filippov: Note que o campo de Filippov $Z^F(p) = (1, 0, 0)$ não possui singularidades.

- S-singularidades elementares:

1. Note que não existem singularidades hiperbólicas do campo de Filippov.

2. Pontos de dobra-regular: Seja $p = (p_x, p_y, 0) \in S$. Então,

$$\begin{aligned} Xf(p) = 0 &\Rightarrow p_x^2 + p_y = 0 \Rightarrow p_y = -p_x^2 \Rightarrow p = (p_x, -p_x^2, 0). \\ X^2f(p) \neq 0 &\Rightarrow 2p_x \neq 0 \Rightarrow p_x \neq 0. \\ Yf(p_x, -p_x^2, 0) &= -(p_x)^2 + (-p_x^2) = -2p_x^2 \neq 0. \end{aligned}$$

Portanto, temos que todos os pontos $(p_x, -p_x^2, 0)$ com $p_x \neq 0$, são pontos de dobra-regular.

3. Pontos de regular-dobra: Seja $p = (p_x, p_y, 0) \in S$. Então,

$$\begin{aligned} Yf(p) = 0 &\Rightarrow -p_x^2 + p_y = 0 \Rightarrow p_y = p_x^2 \Rightarrow p = (p_x, p_x^2, 0). \\ Y^2f(p) \neq 0 &\Rightarrow -2p_x \neq 0 \Rightarrow p_x \neq 0. \\ Xf(p_x, p_x^2, 0) &= (p_x)^2 + (p_x^2) = 2p_x^2 \neq 0. \end{aligned}$$

Portanto, temos que todos os pontos $(p_x, p_x^2, 0)$ com $p_x \neq 0$, são pontos de regular-dobra.

4. Pontos de cúspide-regular: Seja $p = (p_x, p_y, 0) \in S$. Então,

$$\begin{aligned} Xf(p) = 0 &\Rightarrow p_x^2 + p_y = 0 \Rightarrow p_y = -p_x^2 \Rightarrow p = (p_x, -p_x^2, 0). \\ X^2f(p) = 0 &\Rightarrow 2p_x = 0 \Rightarrow p_x = 0 \Rightarrow p = (0, 0, 0). \\ X^3f(p) &= 2 \neq 0. \end{aligned}$$

Além disso, temos que

$$\{\nabla f, \nabla Xf, \nabla X^2f\} = \{(0, 0, 1), (2x, 1, 0), (2, 0, 0)\}$$

é linearmente independente. Porém, teríamos que ter $Yf(0, 0, 0) \neq 0$, o que é um absurdo. Portanto não existem pontos de cúspide-regular.

5. Pontos de regular-cúspide: Análogo ao que fizemos no item anterior, provamos que não existem pontos de regular cúspide.

6. Pontos de dobra-dobra: Temos que S_X não é transversal a S_Y , portanto não existem pontos de dobra-dobra em S .

Para finalizar, notamos que $X^2f = 2x$ e $Y^2f = -2x$. Portanto,

- $x > 0 \Rightarrow X^2f > 0$ e $Y^2f < 0$
- $x < 0 \Rightarrow X^2f < 0$ e $Y^2f > 0$.

Ou seja, para $x > 0$ temos dobras visíveis e para $x < 0$ temos dobras invisíveis. O retrato de fase está exibido na Figura 1.19.

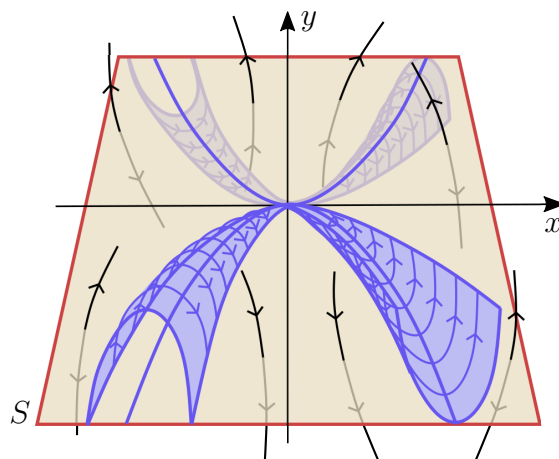


Figura 1.19: Retrato de fase do Exemplo 1.6.

Vejam agora o que ocorre se considerarmos o mesmo campo acima, porém com uma perturbação na última coordenada.

Exemplo 1.7. Considere então $Z = (X, Y)$, com X e Y dados, respectivamente, por

$$X(x, y) = (1, 0, x^2 + y + \gamma) \text{ e } Y(x, y) = (1, 0, -x^2 + y - \gamma),$$

em que $\gamma \in \mathbb{R}^*$ e o conjunto de descontinuidade $S = f^{-1}(0)$, com $f(x, y, z) = z$.

Sabemos que por definição os campos nas regiões M^+ e M^- são X e Y , respectivamente. Portanto, temos que

$$z \leq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = 1, \\ \dot{y} = 0, \\ \dot{z} = -x^2 + y - \gamma, \end{cases} \quad \text{e} \quad z \geq 0 \Rightarrow \begin{cases} \dot{x} = 1, \\ \dot{y} = 0, \\ \dot{z} = x^2 + y + \gamma. \end{cases}$$

Além disso, notamos que

1. $\nabla f = \left(\frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y}, \frac{\partial f}{\partial z} \right) = (0, 0, 1)$;
2. $Xf = X \cdot \nabla f = (1, 0, x^2 + y + \gamma) \cdot (0, 0, 1) = x^2 + y + \gamma$;
3. $Yf = Y \cdot \nabla f = (1, 0, -x^2 + y - \gamma) \cdot (0, 0, 1) = -x^2 + y - \gamma$;
4. $X^2f = X \cdot \nabla Xf = (1, 0, x^2 + y + \gamma) \cdot (2x, 1, 0) = 2x$;
5. $Y^2f = Y \cdot \nabla Yf = (1, 0, -x^2 + y - \gamma) \cdot (-2x, 1, 0) = -2x$;
6. $X^3f = X \cdot \nabla X^2f = (1, 0, x^2 + y + \gamma) \cdot (2, 0, 0) = 2$;

$$7. Y^3 f = Y \cdot \nabla Y^2 f = (1, 0, -x^2 + y - \gamma) \cdot (-2, 0, 0) = -2.$$

Desta forma, podemos analisar quem são os conjuntos de tangência S_X e S_Y . Como temos que $S_X = \{p \in S; Xf(p) = 0\}$, então

$$S_X = \{p = (p_x, p_y, 0) \in S; p_x^2 + p_y + \gamma = 0\},$$

ou seja, S_X é a parábola $y = -x^2 - \gamma$. Analogamente, mostra-se que S_Y é a parábola $y = x^2 + \gamma$.

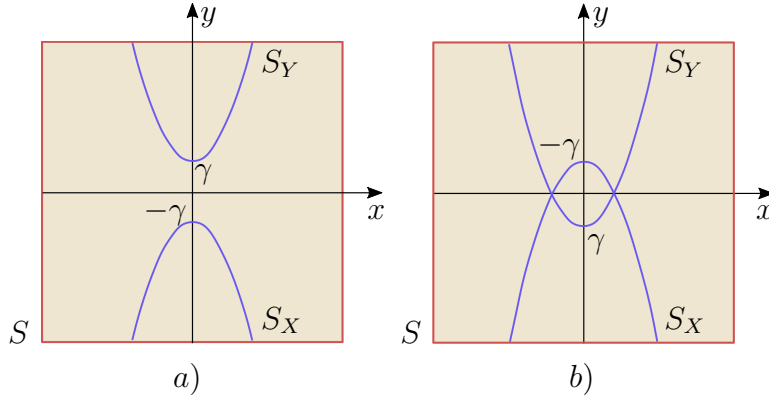


Figura 1.20: Conjuntos de tangencia do Exemplo 1.7 com: a) $\gamma > 0$ e b) $\gamma < 0$.

Vamos identificar as possíveis regiões da superfície de descontinuidade e investigar a ocorrência de pontos singulares.

- Região de costura:

$$Xf(p)Yf(p) > 0 \Rightarrow (x^2 + y + \gamma)(-x^2 + y - \gamma) > 0.$$

- Região de deslizamento:

$$\left. \begin{array}{l} Xf(p) < 0 \\ Yf(p) > 0 \end{array} \right\} \Rightarrow (x^2 + y + \gamma) < 0 \text{ e } (-x^2 + y - \gamma) > 0.$$

Portanto, não há região de deslizamento quando $\gamma > 0$.

- Região de escape:

$$\left. \begin{array}{l} Xf(p) > 0 \\ Yf(p) < 0 \end{array} \right\} \Rightarrow (x^2 + y + \gamma) > 0 \text{ e } (-x^2 + y - \gamma) < 0.$$

Com isso, temos que a superfície de descontinuidade será dividida conforme mostrado na Figura 1.21.

Como temos regiões de escape (e deslizamento se $\gamma < 0$), podemos definir o campo de Filippov sobre S , da seguinte forma:

$$\begin{aligned} Z^F(p) &= \frac{(-x^2 + y - \gamma) \cdot (1, 0, x^2 + y + \gamma) - (x^2 + y + \gamma) \cdot (1, 0, -x^2 + y - \gamma)}{(-x^2 + y - \gamma) - (x^2 + y + \gamma)} \Rightarrow \\ &\Rightarrow Z^F(p) = \frac{(-2x^2 - 2\gamma, 0, 0)}{-2x^2 - 2\gamma} = (1, 0, 0). \end{aligned}$$

Com isso, continuemos nossa análise do campo Z .

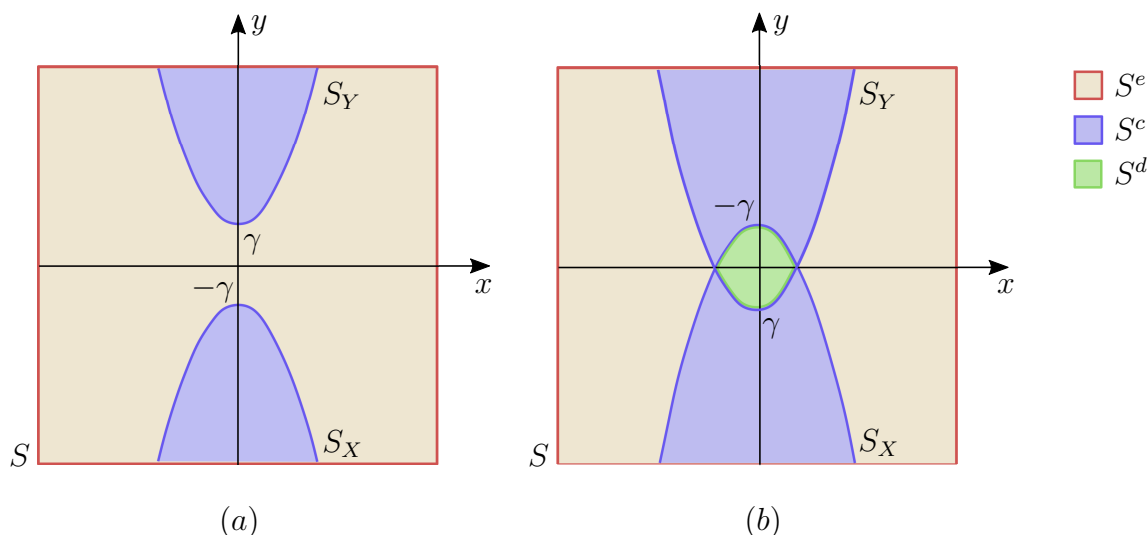


Figura 1.21: Regiões da superfície de descontinuidade do Exemplo 1.7.

- Pontos singulares para o campo X: Não há singularidades para o campo X.
- Pontos singulares para o campo Y: Não há singularidades para o campo Y.

Analisemos agora os pontos S -singulares da reta de descontinuidade S :

- Singularidades tangenciais: Sabemos que os campos X e Y não possuem singularidades, e temos que

$$Xf(p)Yf(p) = 0 \Rightarrow (x^2 + y + \gamma)(-x^2 + y - \gamma) = 0.$$

Logo, todos os pontos das parábolas $y = x^2 + \gamma$ e $y = -x^2 - \gamma$ são singularidades tangenciais do campo Z .

- Singularidades do campo de Filippov: Note que o campo de Filippov $Z^F(p) = (1, 0, 0)$ não possui singularidades.
- S -singularidades elementares:

1. Note que não existem singularidades hiperbólicas do campo de Filippov.
2. Pontos de dobra-regular: Seja $p = (p_x, p_y, 0) \in S$. Então,

$$\begin{aligned} Xf(p) = 0 &\Rightarrow p_x^2 + p_y + \gamma = 0 \Rightarrow p_y = -p_x^2 - \gamma \Rightarrow p = (p_x, -p_x^2 - \gamma, 0). \\ X^2f(p) \neq 0 &\Rightarrow 2p_x \neq 0 \Rightarrow p_x \neq 0. \\ Yf(p_x, -p_x^2 - \gamma, 0) \neq 0 &\Rightarrow -(p_x)^2 + (-p_x^2 - \gamma) - \gamma \neq 0 \Rightarrow -2p_x^2 - 2\gamma \neq 0 \Rightarrow \\ &\Rightarrow p_x^2 \neq -\gamma. \end{aligned}$$

Note que se $\gamma > 0$ isso sempre ocorre, então os pontos $(p_x, -p_x^2 - \gamma, 0)$ com $p_x \neq 0$, são pontos de dobra-regular.

Agora, se $\gamma < 0$, temos que $p_x \neq \pm\sqrt{-\gamma}$. Ou seja, todo ponto $(p_x, -p_x^2 - \gamma, 0)$ com $p_x \neq \pm\sqrt{-\gamma}$ e $p_x \neq 0$ é um ponto de dobra-regular.

3. Pontos de regular-dobra: Seja $p = (p_x, p_y, 0) \in S$. Então,

$$\begin{aligned} Yf(p) = 0 &\Rightarrow -p_x^2 + p_y - \gamma = 0 \Rightarrow p_y = p_x^2 + \gamma \Rightarrow p = (p_x, p_x^2 + \gamma, 0). \\ Y^2f(p) \neq 0 &\Rightarrow -2p_x \neq 0 \Rightarrow p_x \neq 0. \\ Xf(p_x, p_x^2 + \gamma, 0) \neq 0 &\Rightarrow (p_x)^2 + (p_x^2 + \gamma) \neq 0 \Rightarrow 2p_x^2 + 2\gamma \neq 0 \Rightarrow p_x^2 \neq -\gamma. \end{aligned}$$

Note que se $\gamma > 0$ isso sempre ocorre, então os pontos $(p_x, p_x^2 + \gamma, 0)$ com $p_x \neq 0$, são pontos de regular-dobra.

Agora se $\gamma < 0$, temos que $p_x \neq \pm\sqrt{-\gamma}$. Ou seja, todo ponto $(p_x, p_x^2 + \gamma, 0)$ com $p_x \neq \pm\sqrt{-\gamma}$ e $p_x \neq 0$ é um ponto de regular-dobra.

4. Pontos de cúspide-regular: Seja $p = (p_x, p_y, 0) \in S$. Então,

$$\begin{aligned} Xf(p) = 0 &\Rightarrow p_x^2 + p_y + \gamma = 0 \Rightarrow p_y = -p_x^2 - \gamma \Rightarrow p = (p_x, -p_x^2 - \gamma, 0). \\ X^2f(p) = 0 &\Rightarrow 2p_x = 0 \Rightarrow p_x = 0 \Rightarrow p = (0, -\gamma, 0). \\ X^3f(p) &= 2 \neq 0. \end{aligned}$$

Além disso, temos que

$$\{\nabla f, \nabla Xf, \nabla X^2f\} = \{(0, 0, 1), (2x, 1, 0), (2, 0, 0)\}$$

é linearmente independente. Resta verificar se $Yf(0, -\gamma, 0) \neq 0$. Notamos que

$$Yf(0, -\gamma, 0) = -2\gamma \neq 0.$$

Portanto, $(0, -\gamma, 0)$ é um ponto de cúspide-regular.

5. Pontos de regular-cúspide: Seja $p = (p_x, p_y, 0) \in S$. Então,

$$\begin{aligned} Yf(p) = 0 &\Rightarrow -p_x^2 + p_y - \gamma = 0 \Rightarrow p_y = p_x^2 + \gamma \Rightarrow p = (p_x, p_x^2 + \gamma, 0). \\ Y^2f(p) = 0 &\Rightarrow -2p_x = 0 \Rightarrow p_x = 0 \Rightarrow p = (0, \gamma, 0). \\ Y^3f(p) &= 2 \neq 0. \end{aligned}$$

Além disso, temos que

$$\{\nabla f, \nabla Xf, \nabla X^2f\} = \{(0, 0, 1), (2x, 1, 0), (2, 0, 0)\}$$

é linearmente independente. Resta verificar se $Xf(0, \gamma, 0) \neq 0$ e para tanto notamos que

$$Xf(0, \gamma, 0) = 2\gamma \neq 0.$$

Portanto, $(0, \gamma, 0)$ é um ponto de regular-cúspide.

6. Pontos de dobra-dobra: Notamos que se $\gamma > 0$, então S_X não é transversal a S_Y , portanto não existem pontos de dobra-dobra.

Agora se $\gamma < 0$ temos que S_X é transversal a S_Y nos pontos $(\pm\sqrt{-\gamma}, 0, 0)$. Além disso, se $p = (p_x, p_y, 0) \in S$. Então,

$$\begin{aligned} Xf(p) = 0 &\Rightarrow p_x^2 + p_y + \gamma = 0 \Rightarrow p_y = -p_x^2 - \gamma. \\ X^2f(p) \neq 0 &\Rightarrow 2p_x \neq 0 \Rightarrow p_x \neq 0. \\ Yf(p) = 0 &\Rightarrow -p_x^2 + p_y - \gamma = 0 \Rightarrow p_y = p_x^2 + \gamma. \\ Y^2f(p) \neq 0 &\Rightarrow -2p_x \neq 0 \Rightarrow p_x \neq 0. \end{aligned}$$

Portanto, $(\pm\sqrt{-\gamma}, 0, 0)$ são pontos de dobra-dobra.

Por fim, notamos que pela Definição 1.20, a singularidade $(\sqrt{-\gamma}, 0, 0)$ será uma dobra-dobra visível, pois

$$X^2f(\sqrt{-\gamma}, 0, 0) = 2\sqrt{-\gamma} > 0 \text{ e } Y^2f(\sqrt{-\gamma}, 0, 0) = -2\sqrt{-\gamma} < 0.$$

Enquanto $(-\sqrt{-\gamma}, 0, 0)$ será uma T -singularidade, pois

$$X^2f(-\sqrt{-\gamma}, 0, 0) = 2(-\sqrt{-\gamma}) < 0 \text{ e } Y^2f(-\sqrt{-\gamma}, 0, 0) = -2(-\sqrt{-\gamma}) > 0.$$

Concluimos então que o retrato de fase do campo Z será como exibido na Figura 1.22.

Para mais detalhes desta teoria, ver [3].

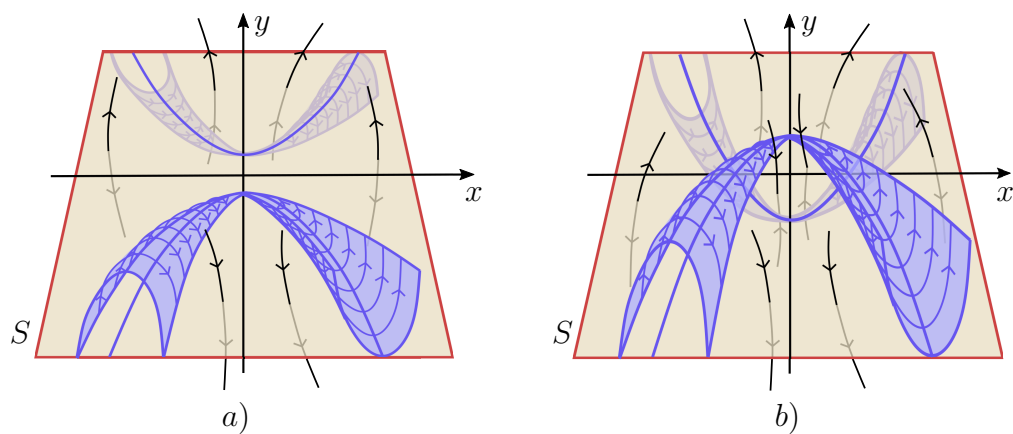


Figura 1.22: Retrato de fase do Exemplo 1.7 com: a) $\gamma > 0$ e b) $\gamma < 0$.

2 Modelo matemático de uma terapia antirretroviral para HIV via teoria de Filippov

Neste capítulo temos como objetivo aplicar os conceitos da teoria de sistemas dinâmicos suaves por partes em um modelo matemático de um tratamento antirretroviral intermitente do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Analisamos a dinâmica do sistema e encontramos singularidades de extrema importância, pois podem indicar uma estabilização na população de células T CD4⁺ infectadas e na concentração de partículas de vírus infecciosas, o que demonstra que o tratamento pode ser viável.

2.1 Introdução

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é o causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Ele ataca o sistema imunológico, responsável por defender o organismo de doenças, atingindo, principalmente, os linfócitos T CD4⁺. Nele, o HIV se replica, danificando e destruindo esta célula.

Embora não exista, ainda, uma cura para a infecção pelo HIV, há tratamentos para o controle da multiplicação do vírus, entre eles a terapia antirretroviral (ARV), que permite ao paciente uma vida mais longa e saudável.

Dois importantes medicamentos que servem como auxílio para o controle da replicação do vírus são os Inibidores de Protease (PIs) e a Transcriptase Reversa (RTIs). O primeiro evita que a protease do HIV reparta sua poliproteína em unidades funcionais, ou seja, por meio dele as células infectadas produzem partículas virais imaturas não infecciosas. Já o segundo, torna defeituosa a cadeia de DNA que o vírus HIV-1 cria dentro das células de defesa do organismo, impedindo sua reprodução.

O número de pessoas que morreram por esta doença, desde 1981, quando foi reconhecida, é de aproximadamente 35 milhões, sendo a maioria da região subsaariana [4]. Além disso, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) do ano de 2020, existem cerca de 37,7 milhões de pessoas no mundo convivendo com este vírus [5].

Nas próximas seções revisaremos o artigo [6] que aplicou os conceitos vistos no capítulo anterior para analisar um sistema de campos de vetores suaves por partes que modela o tratamento intermitente do HIV, proposto por outros dois artigos estudados [7, 8], no qual o instante exato em que é preciso mudar as equações do sistema é caracterizado por uma variedade S no espaço de estados.

A partir do analisado pelo artigo, obteve-se conjuntos de tangência sobre S e com isso, sabemos que a dinâmica em torno desses conjuntos podem incluir singularidades,

órbitas periódicas ou, também, comportamento caótico.

2.2 Dinâmica do HIV em um modelo descontínuo

Nesta seção vamos analisar a dinâmica do tratamento intermitente do HIV com uma combinação dos medicamentos PIs e RTIs, conforme o artigo [6]. Para isso, considere T o tamanho da população de células T CD4⁺ não infectadas, \tilde{T} o tamanho da população de células auxiliares T CD4⁺ infectadas, V_I a concentração de partículas de vírus infecciosas, V_{NI} a concentração de partículas de vírus não infecciosas e, η_{RT} e η_{PI} os efeitos de RTIs e PIs respectivamente.

Considere também o parâmetro s como sendo a taxa na qual células não infectadas são geradas a partir de uma fonte, m a taxa de mortalidade de células não infectadas, δ a taxa de mortalidade de células infectadas, c a taxa de eliminação do vírus livre, k a taxa de infectividade e λ a taxa de produção de vírus por células infectadas.

Com isso, note que a variação populacional de células T CD4⁺ não infectadas é dada pela taxa na qual células não infectadas são geradas (s) subtraído da taxa de mortalidade das células não infectadas levando em consideração o tamanho da população (mT), e da ineficiência do medicamento na infecção de células ($(1 - \eta_{RT})kV_I T$). Portanto temos que

$$\frac{dT}{dt} = s - mT - (1 - \eta_{RT})kV_I T.$$

Podemos fazer uma análise semelhante para a variação populacional das células infectadas e a variação da concentração de partículas infecciosas e não infecciosas, obtendo assim o sistema abaixo, que é um modelo para a quantificação da dinâmica do HIV-1 *in vivo*. Baseados em [9, 10], o modelo proposto é dado por

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s - mT - (1 - \eta_{RT})kV_I T, \\ \frac{d\tilde{T}}{dt} = (1 - \eta_{RT})kV_I T - \delta\tilde{T}, \\ \frac{dV_I}{dt} = (1 - \eta_{PI})\lambda\tilde{T} - cV_I, \\ \frac{dV_{NI}}{dt} = \eta_{PI}\lambda\tilde{T} - cV_{NI}. \end{cases}$$

Assim como em [6], utilizamos os valores dos parâmetros dados na Tabela 2.1 para realizar as análises a seguir, considerando $\eta_{RT} = \eta_{PI} = 0,6$, diferente daqueles fornecidos em [7].

Parâmetros e descrição	Valores
s Taxa de geração de células T CD4 ⁺ não infectadas	$15 \mu\text{l}^{-1}\text{dia}^{-1}$
m Taxa de mortalidade das células T CD4 ⁺ não infectadas	$0,01 \text{ dia}^{-1}$
k Taxa de infecção das células T CD4 ⁺ pelo vírus	$2,4 \times 10^{-6} \mu\text{l}^{-1}\text{dia}^{-1}$
δ Taxa de mortalidade das células T CD4 ⁺ infectadas	$0,35 \text{ dia}^{-1}$
λ Número de vírus produzido pela lise de células infectadas	3000 dia^{-1}
c Taxa de mortalidade ou eliminação de vírus livre	3 dia^{-1}
η_{RT} Eficácia da droga	0,6
η_{PI} Eficácia da droga	0,6

Tabela 2.1: Parâmetros e descrição.

Tang [8] propôs um modelo dinâmico suave por partes de vírus HIV para investigar as estratégias de Interrupções Programadas de Tratamento (STI), tendo como base o trabalho apresentado por Ananworanich [11] que se propôs a admitir as STI, a fim de que os pacientes continuassem a terapia antirretroviral até que as contagens de células T CD4⁺ excedessem 350 células/ μ l, e então interrompessem o tratamento até que houvesse a redução para 350 células/ μ l.

Com base nisso, supondo que haja um valor limiar de C_T abaixo do qual a terapia antirretroviral será acionada e acima do qual a terapia será interrompida, o artigo [6] utilizou a partir do artigo [10] a ideia de que os modelos de dinâmica viral para os estados de desativação e ativação de drogas podem ser escritos, respectivamente, como (ignorando vírus não infecciosos):

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s - mT - kV_I T, \\ \frac{d\tilde{T}}{dt} = kV_I T - \delta\tilde{T}, \\ \frac{dV_I}{dt} = \lambda\tilde{T} - cV_I, \end{cases} \quad \text{se } T + \tilde{T} \geq C_T, \quad (2.1)$$

e

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s - mT - (1 - \eta_{RT}) kV_I T, \\ \frac{d\tilde{T}}{dt} = (1 - \eta_{RT}) kV_I T - \delta\tilde{T}, \\ \frac{dV_I}{dt} = (1 - \eta_{PI}) \lambda\tilde{T} - cV_I, \end{cases} \quad \text{se } T + \tilde{T} \leq C_T. \quad (2.2)$$

O primeiro passo usado pelos autores foi a análise da existência de pontos de equilíbrio e sua estabilidade local para ambos os sistemas acima. Para o sistema (2.1) e os valores dados na Tabela 2.1, com $\eta_{RT} = \eta_{PI} = 0,6$, temos os pontos de equilíbrio

$$E_0 = \left(\frac{s}{m}, 0, 0 \right) = (1500, 0, 0)$$

e

$$E_1 = \left(\frac{c\delta}{k\lambda}, \frac{s}{\delta} - \frac{mc}{k\lambda}, -\frac{m}{k} + \frac{s\lambda}{c\delta} \right) = (145,83, 38,69, 38690,5),$$

chamado de ponto livre de doença, E_0 , e ponto endêmico, E_1 , respectivamente.

A matriz jacobiana relacionada ao sistema 2.1 é

$$J(T, \tilde{T}, V_I) = \begin{pmatrix} -m - kV_I & 0 & -kT \\ kV_I & -\delta & kT \\ 0 & \lambda & -c \end{pmatrix}.$$

Logo, temos que

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -m & 0 & -\frac{ks}{m} \\ 0 & -\delta & \frac{ks}{m} \\ 0 & \lambda & -c \end{pmatrix} \quad \text{e} \quad J(E_1) = \begin{pmatrix} -\frac{ks\lambda}{c\delta} & 0 & -\frac{c\delta}{\lambda} \\ -m + \frac{ks\lambda}{c\delta} & -\delta & \frac{c\delta}{\lambda} \\ 0 & \lambda & -c \end{pmatrix}.$$

Assim, considerando os valores dados na Tabela 2.1, obteve-se os autovalores $\lambda_1 = -5,22$, $\lambda_2 = 1,87$ e $\lambda_3 = -0,01$ para $J(E_0)$, concluindo assim que o ponto de equilíbrio E_0 é uma sela.

Já para $J(E_1)$ obteve-se os autovalores $\lambda_1 = -3,36$ e $\lambda_{2,3} = -0,05 \pm 0,16i$, ou seja, temos que E_1 é um atrator.

Na matriz $J(E_1)$ acima, obtida ao revisar o artigo, foi necessário efetuar uma correção no elemento da primeira linha e terceira coluna, em que o termo $-\frac{cs}{\lambda}$ foi substituído por $-\frac{c\delta}{\lambda}$.

Analisemos agora a estabilidade do sistema (2.2). Notou-se primeiramente que o ponto livre de doença E_0 visto anteriormente é também uma singularidade para esse sistema, com a matriz jacobiana é dada por

$$J(T, \tilde{T}, V_I) = \begin{pmatrix} -m - (1 - \eta_{RT})kV_I & 0 & -(1 - \eta_{RT})kT \\ (1 - \eta_{RT})kV_I & -\delta & (1 - \eta_{RT})kT \\ 0 & (1 - \eta_{PI})\lambda & -c \end{pmatrix}.$$

Então,

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -m & 0 & -\frac{ks}{m}(1 - \eta_{RT}) \\ 0 & -\delta & \frac{ks}{m}(1 - \eta_{RT}) \\ 0 & \lambda(1 - \eta_{PI}) & -c \end{pmatrix}.$$

Assim, com os parâmetros fornecidos na Tabela 2.1, obteve-se os autovalores $\lambda_1 = 0,19$, $\lambda_2 = -3,54$ e $\lambda_3 = -0,01$. Desta forma, temos que E_0 é um ponto do tipo sela.

Já a outra singularidade encontrada, que também foi chamada de ponto endêmico, será denotada por E_2 e é dada por

$$E_2 = (T_2, \tilde{T}_2, V_{I2})$$

em que

$$\begin{aligned} T_2 &= \frac{c\delta}{k\lambda(-1 + \eta_{RT})(-1 + \eta_{PI})} = 911,45, \\ \tilde{T}_2 &= \frac{s}{\delta} - \frac{mc}{k\lambda(-1 + \eta_{RT})(-1 + \eta_{PI})} = 16,81, \\ V_{I2} &= \frac{mc\delta + ks\lambda(-1 + \eta_{RT} + \eta_{PI} - \eta_{RT}\eta_{PI})}{ck\delta(-1 + \eta_{RT})} = 6726,19. \end{aligned}$$

Avaliando este ponto na matriz jacobiana obteve-se os autovalores $\lambda_1 = -3,35$ e $\lambda_{2,3} = -0,01 \pm 0,04i$. Portanto, temos que o ponto endêmico E_2 para o sistema (2.2) também é um ponto atrator.

Foi observado, ainda, a possibilidade de definir o campo vetorial suave por partes associado às equações (2.1) e (2.2). Para isso, seguiu a teoria de Filippov vista nos capítulos anteriores, considerando a função $f(p) = T + \tilde{T} - C_T$, com $p = (T, \tilde{T}, V_I)$ e $C_T = 350$ o valor limite das células T CD4⁺.

Assumindo os campos de vetores associados ao estado sem o uso de drogas e com uso de drogas, respectivamente, como

$$X(T, \tilde{T}, V_I) = (s - mT - kV_I T, kV_I T - \delta\tilde{T}, \lambda\tilde{T} - cV_I) \quad (2.3)$$

e

$$Y(T, \tilde{T}, V_I) = (w_1, w_2, w_3), \quad (2.4)$$

em que os componentes são $w_1 = s - mT - (1 - \eta_{RT})kV_I T$, $w_2 = (1 - \eta_{RT})kV_I T - \delta\tilde{T}$ e $w_3 = (1 - \eta_{PI})\lambda\tilde{T} - cV_I$, o campo de vetores suave por partes associado às equações (2.1) e (2.2) é dado por

$$Z(T, \tilde{T}, V_I) = \begin{cases} X(T, \tilde{T}, V_I), & \text{se } f(q) \geq 0, \\ Y(T, \tilde{T}, V_I), & \text{se } f(q) \leq 0. \end{cases} \quad (2.5)$$

Note que a variedade de descontinuidade é $S = \{p \in \mathbb{R}_+^3: f(p) = 0\}$. Além disso, observamos que o único ponto de equilíbrio real para o campo vetorial Z é o equilíbrio E_0 do campo de vetores X .

Agora, analisaremos o contato dos campos vetoriais X e Y com a variedade S . Como o gradiente da função f é dado por $\nabla f(p) = (1, 1, 0)$, a primeira derivada de Lie de f em relação a X e Y , respectivamente, são dadas por

$$\begin{aligned} Xf(p) &= \langle \nabla f(p), X \rangle = s - mT - \delta\tilde{T}, \\ Yf(p) &= \langle \nabla f(p), Y \rangle = s - mT - \delta\tilde{T}. \end{aligned}$$

Então, $Xf(p)Yf(p) = \langle \nabla f(p), X \rangle \langle \nabla f(p), Y \rangle = (s - mT - \delta\tilde{T})^2 \geq 0$. Portanto, temos o seguinte resultado:

Proposição 2.1. *O campo vetorial suave por partes Z dado por (2.5) tem apenas regiões de costura e singularidades tangenciais.*

Desta forma, não podemos definir o campo de Filippov em S associado ao campo Z . Mas, como $Xf(p) = Yf(p)$, temos que os conjuntos de tangência de X e Y coincidem. Assim, como visto anteriormente, podemos definir o campo deslizante tangencial sobre eles, mas a construção é apresentada mais adiante.

Foi analisada primeiramente a curva de tangências dos campos com S . Para isso, note que a primeira derivada de Lie se anula nos pontos $p = (T, \tilde{T}, V_I)$ tal que

$$Xf(p) = Yf(p) = s - mT - \delta\tilde{T} = 0 \Rightarrow T = \frac{s}{m} - \frac{\delta}{m}\tilde{T}.$$

Assim, substituindo os parâmetros dados pela Tabela 2.1, temos que $T = 1500 - 35\tilde{T}$. Portanto, os conjuntos de tangência dos campos vetoriais X e Y com a variedade $S = \left\{ (T, \tilde{T}, V_I): T = 350 - \tilde{T} \right\}$ são dados pela reta

$$L(V_I) = \left\{ (T, \tilde{T}, V_I): T \cong 316,176, \tilde{T} \cong 33,8235, V_I \in \mathbb{R} \right\}.$$

A seguir analisamos o contato de segunda ordem de X, Y com S . A próxima proposição garante a existência de um ponto cúspide no contato entre o campo vetorial X e S .

Proposição 2.2. *Existe V_{I_0} tal que $X^2f(316,176, 33,82, V_{I_0}) = 0$. As singularidades tangenciais de X com S são dobras invisíveis para $V_I > V_{I_0}$ e dobras visíveis para $V_I < V_{I_0}$.*

Demonstração. A segunda derivada de Lie de X com S é dada por

$$\begin{aligned} X^2f(p) &= \langle X(p), \nabla Xf(p) \rangle \\ &= \left\langle \left(s - mT - kV_I T, kV_I T - \delta\tilde{T}, \lambda\tilde{T} - cV_I \right), (-m, -\delta, 0) \right\rangle \\ &= -m(s - mT - kV_I T) - \delta(kV_I T - \delta\tilde{T}). \end{aligned}$$

Considerando os valores dos parâmetros da Tabela 1, dada uma singularidade tangencial p de X , tem-se que

- $X^2f(p) > 0$, para $V_I < 15600,8$;

- $X^2f(p) < 0$, para $V_I > 15600,8$;
- $X^2f(p) = 0$, para $V_I = V_{I_0} = 15600,8$.

Além disso, em $V_I = V_{I_0} = 15600,8$, temos que

$$\begin{aligned} & \{\nabla f(p), \nabla Xf(p), \nabla X^2f(p)\} = \\ & = \{(1, 1, 0), (-0,01, -0,35, 0), (-0,01263, 0,1225, -0,000258)\} \end{aligned}$$

é linearmente independente e $X^3f(p) = -14,10 \neq 0$.

Portanto, as singularidades tangenciais de X com S são dobras invisíveis para $V_I > V_{I_0}$ e dobras visíveis para $V_I < V_{I_0}$. Para $V_I = V_{I_0}$ o contato é cúbico. \square

Um comportamento semelhante ocorre nas singularidades tangenciais de Y .

Proposição 2.3. *Existe V_{I_1} tal que $Y^2f(316,176, 33,82, V_{I_1}) = 0$. As singularidades tangenciais de Y com S são dobras invisíveis para $V_I < V_{I_1}$ e dobras visível para $V_I > V_{I_1}$.*

Demonstração. A segunda derivada de Lie de Y com S é dada por

$$Y^2f(p) = \langle Y(p), \nabla Yf(p) \rangle = m^2T - m(s - kTV_I(1 - \eta_{RT})) - \delta \left(kTV_I(1 - \eta_{RT}) - \tilde{T}\delta \right).$$

Considerando os valores dos parâmetros da Tabela 2.1, dada uma singularidade tangencial p de Y , tem-se que

- $Y^2f(p) > 0$, para $V_I < 39001,9$;
- $Y^2f(p) < 0$, para $V_I > 39001,9$;
- $Y^2f(p) = 0$, para $V_I = V_{I_1} = 39001,9$.

Além disso, em $V_I = V_{I_0} = 39001,9$, temos que

$$\begin{aligned} & \{\nabla f(p), \nabla Yf(p), \nabla Y^2f(p)\} = \\ & = \{(1, 1, 0), (-0,01, -0,35, 0), (-0,01263, 0,1225, -0,0001032)\} \end{aligned}$$

é linearmente independente e $Y^3f(p) = 7,89 \neq 0$.

Portanto, as singularidades tangenciais de Y com S são dobras invisíveis para $V_I < V_{I_1}$ e dobras visíveis para $V_I > V_{I_1}$. Para $V_I = V_{I_1}$ o contato é cúbico. \square

As proposições descritas acima garantem a existência de singularidades cúspide-dobra no contato entre campos vetoriais X , Y e a variedade S . Esse fato é resumido no próximo resultado.

Corolário 2.1. *O campo vetorial descontínuo Z dado por (2.5) tem duas singularidades cúspide-dobra.*

Demonstração. Através das proposições 2.2 e 2.3, em [6] tem-se que a singularidade tangencial $p_0 = (316,176, 33,82, V_{I_0})$ possui contato quadrático com o campo vetorial Y e contato cúbico com X . Da mesma forma, a singularidade tangencial $p_1 = (316,176, 33,82, V_{I_1})$ tem contato quadrático com o campo vetorial X e contato cúbico com Y . \square

Para finalizar o estudo da dinâmica do campo Z , foi calculado o campo vetorial deslizando tangencial. Para isso considere $v = (0, 0, 1)$ como sendo um vetor tangente a curva de singularidades tangenciais $L(V_I)$. Assim o vetor normal a $L(V_I)$ em S é dado por

$$W(V_I) = v \wedge \nabla f = (0, 0, 1) \wedge (1, 1, 0) = (-1, 1, 0).$$

Desta forma, temos que

$$XW = X(T, \tilde{T}, V_I) \cdot W = -s + mT + 2kTV_I - \delta\tilde{T}$$

e

$$YW = Y(T, \tilde{T}, V_I) \cdot W = -s + mT + 2kTV_I(1 - \eta) - \delta\tilde{T}.$$

Portanto, o campo vetorial deslizando tangencial Z^T é dado pela expressão

$$\begin{aligned} Z^T(T, \tilde{T}, V_I) &= \left(\frac{YW}{YW - XW} \right) X(T, \tilde{T}, V_I) - \left(\frac{XW}{YW - XW} \right) Y(T, \tilde{T}, V_I) = \\ &= \left(\frac{s - mT - \delta\tilde{T}}{2}, \frac{s - mT - \delta\tilde{T}}{2}, Z_3^T(T, \tilde{T}, V_I) \right) \end{aligned}$$

em que

$$Z_3^T(T, \tilde{T}, V_I) = \frac{\lambda\tilde{T}((s - mT + \delta\tilde{T}))}{2kTV_I} - cV_I.$$

Quando avaliado nas singularidades tangenciais, obtém-se

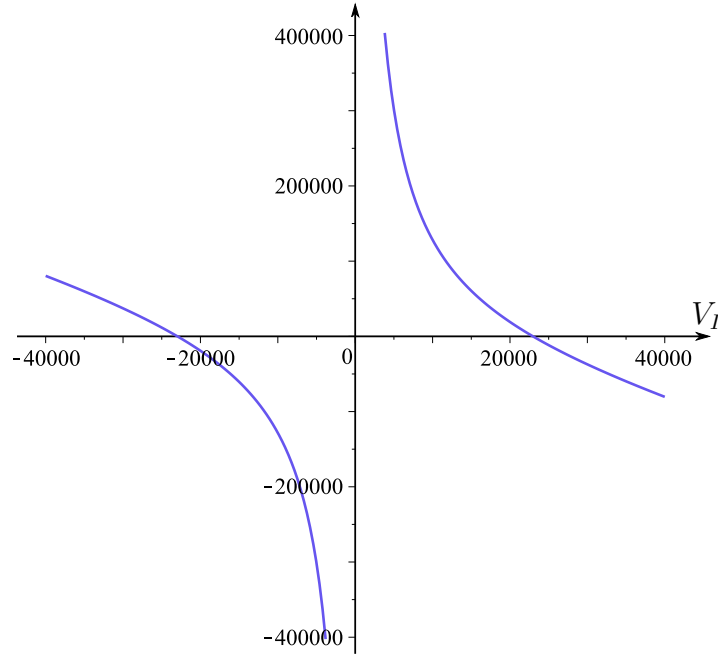
$$Z^T(V_I) = Z^T(316,17, 33,82, V_I) = \left(0, 0, -3V_I + \frac{1,583 \times 10^9}{V_I} \right).$$

Temos que o campo vetorial deslizando tangencial nas singularidades tangenciais tem seu movimento apenas na direção V_I . Além disso, é bem definido para valores positivos de V_I e o único ponto de equilíbrio ocorre em $V_{IS} = 22971,1$ (Figura 2.1).

Uma vez que a derivada de $Z_3^T(V_I)$ no equilíbrio V_{IS} é negativa a singularidade se comporta como um atrator para o campo vetorial deslizando tangencial Z^T (ver Figura 2.2).

Com isso, o sistema descontínuo Z apresenta um equilíbrio atrator na variedade de descontinuidade. Isso significa que o número de células saudáveis pode se estabilizar no nível desejado. Além disso, é importante a compreensão das trajetórias do campo vetorial (2.5) na vizinhança do ponto singular do campo de vetores deslizando tangencial Z^T , pois é possível a existência de ciclos limites ou mesmo comportamentos caóticos, mas não abordamos este assunto no texto.

Um ciclo limite atrator representaria uma estabilização com valores periódicos, por exemplo, as células infectadas ficariam oscilando dentro de uma faixa segura, o que indicaria um controle da doença. Já em um comportamento caótico pequenos erros de medições poderiam levar a conclusões que podem estar muito longe da realidade, pois trajetórias com condições iniciais muito próximas, podem ficar muito distantes com o passar do tempo.


 Figura 2.1: Gráfico de $Z_3^T(V_I)$.

2.3 Outra abordagem através da teoria de Fillipov mudando a estratégia de controle

Nesta seção vamos apresentar os resultados obtidos no artigo [6], que mostraram os efeitos do tratamento por meio de uma análise da evolução da população de células T CD4⁺ não infectadas, em que se inicia a terapia antirretroviral para $T \leq C_T$ e suspende a terapia para $T \geq C_T$.

Desta forma, considere o sistema

$$Z_1(T, \tilde{T}, V_I) = \begin{cases} X(T, \tilde{T}, V_I), & \text{se } T \geq C_T, \\ Y_1(T, \tilde{T}, V_I), & \text{se } T \leq C_T, \end{cases} \quad (2.6)$$

em que o campo vetorial X dado pela equação (2.3) é o estado sem droga e Y_1 é o campo vetorial Y dado pela equação (2.4) considerando apenas o tratamento com a enzima transcriptase reversa (RT), ou seja, $\eta_{PI} = 0$. Portanto,

$$Y_1(T, \tilde{T}, V_I) = \left(s - mT - (1 - \eta_{RT})kV_IT, (1 - \eta_{RT})kV_IT - \delta\tilde{T}, \lambda\tilde{T} - cV_I \right).$$

Além disso, note que a nova variedade de descontinuidade é caracterizado por $S_1 = h^{-1}(0)$, com $h(T, \tilde{T}, V_I) = T - C_T$.

Neste caso, o ponto de equilíbrio endêmico E_2 do campo vetorial Y_1 é dado por $E_2 = (364,58, 32,44, 32440,5)$ e ainda é um equilíbrio virtual para o campo vetorial Z_1 . O único ponto de equilíbrio real para Z_1 é o equilíbrio E_0 do campo vetorial X , que é do tipo sela.

Na sequência, a análise apresentada é a respeito do contato entre os campos vetoriais X e Y_1 com a variedade S_1 .

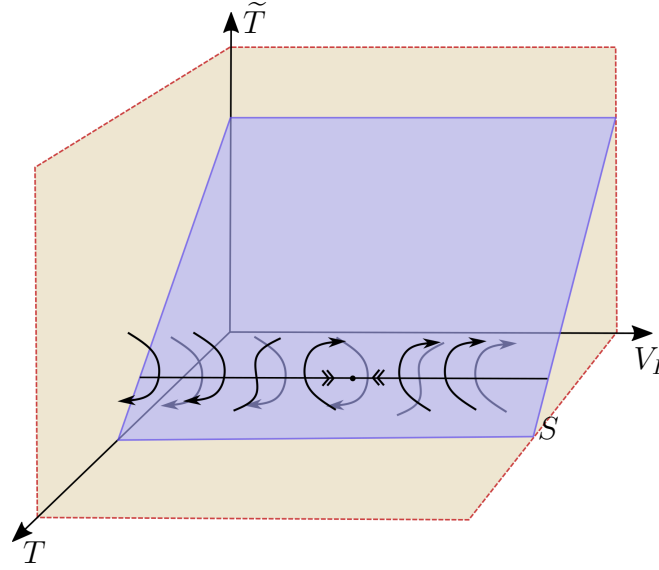


Figura 2.2: Dinâmica do campo vetorial Z próximo à singularidades tangenciais.

Proposição 2.4. *As singularidades tangenciais de X com S_1 são dadas pela reta*

$$L_1 = \left\{ (T, \tilde{T}, V_I) : T = C_T, V_I = 13690,5, \tilde{T} \in \mathbb{R} \right\}.$$

Demonstração. De fato, a primeira derivada de Lie é dada por

$$Xh(p) = \langle \nabla h(p), X \rangle = s - mT - kV_I T.$$

Dado um ponto $p \in S_1$, e usando os valores dados pela Tabela 2.1, temos que o gráfico de $Xh(p)$ é dado pela Figura 2.3. Portanto, $Xh(p) = 0$, quando $V_I = \frac{s - mT}{kT}$. Assim, o ponto $p \in S_1$ é uma singularidade tangencial de X , se $V_I = 13690,5$. \square

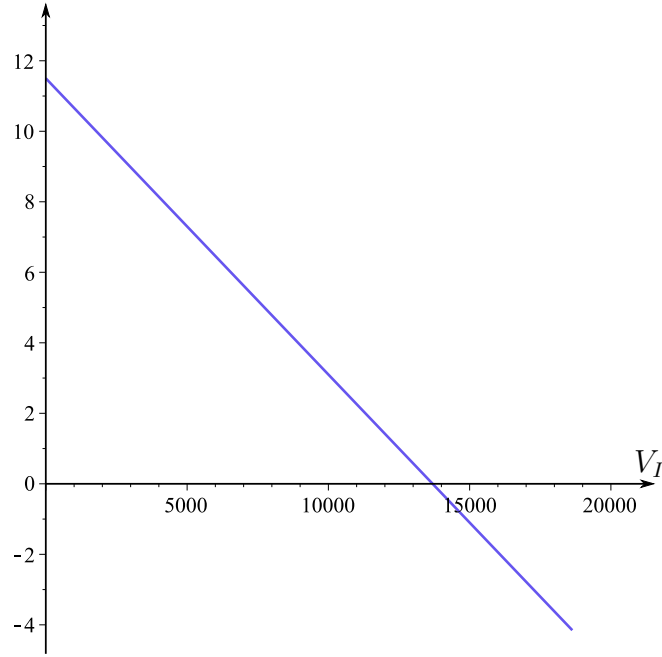
Proposição 2.5. *As singularidades tangenciais da Proposição 2.4 são dobras visíveis para $\tilde{T} < \tilde{T}_0$ e dobras invisíveis para $\tilde{T} > \tilde{T}_0$. Para $\tilde{T} = \tilde{T}_0$ o contato é cúbico.*

Demonstração. A segunda derivada de Lie de X com S_1 é dada por

$$\begin{aligned} X^2h(p) &= \langle X(p), \nabla Xh(p) \rangle \\ &= \left\langle \left(s - mT - kV_I T, kV_I T - \delta\tilde{T}, \lambda\tilde{T} - cV_I \right), (-m - kV_I, 0, -kT) \right\rangle \\ &= (m + kV_I) (-s + T(m + kV_I)) + kT (cV_I - \tilde{T}\lambda). \end{aligned}$$

Considerando os valores dos parâmetros da Tabela 2.1, dada uma singularidade tangencial p de X com S_1 , temos que

- $X^2h(p) > 0$, para $\tilde{T} < \tilde{T}_0$;
- $X^2h(p) < 0$, para $\tilde{T} > \tilde{T}_0$;
- $X^2h(p) = 0$, para $\tilde{T} = \tilde{T}_0 = 13,69$.


 Figura 2.3: Gráfico de $Xh(p)$ para $p \in S_1$.

Além disso, em $\tilde{T} = \tilde{T}_0 = 13,69$, temos que

$$\begin{aligned} & \{\nabla h(p), \nabla Xh(p), \nabla X^2h(p)\} = \\ & = \{(1, 0, 0), (-0,0428, 0, -0,00084), (-0,0126, 0,1225, -0,000258)\} \end{aligned}$$

é linearmente independente e $X^3h(p) = -16,90 \neq 0$.

Portanto, as singularidades tangenciais são dobras visíveis para $\tilde{T} < \tilde{T}_0$ e dobras invisíveis para $\tilde{T} > \tilde{T}_0$. Para $\tilde{T} = \tilde{T}_0$ o contato é cúbico. \square

Da mesma forma, temos que analisar o contato entre Y_1 e S_1 .

Proposição 2.6. *As singularidades tangenciais de Y_1 com S_1 são dadas pela reta*

$$L_2 = \left\{ (T, \tilde{T}, V_I) : T = C_T, V_I = 34226,2, \tilde{T} \in \mathbb{R} \right\}.$$

Demonstração. De fato, a primeira derivada de Lie é dada por

$$Y_1h(p) = \langle \nabla h(p), Y_1 \rangle = s - mT - kV_I T (1 - \eta_{RT}).$$

Dado um ponto $p \in S_1$, usando os valores dados pela Tabela 2.1, temos que o gráfico de $Y_1h(p)$ é dado pela Figura 2.4. Portanto, um ponto $p \in S_1$ é uma singularidade tangencial de X se $V_I = 34226,2$. \square

Proposição 2.7. *As singularidades tangenciais da Proposição 2.6 são dobras visíveis para $\tilde{T} > \tilde{T}_1$ e dobras invisíveis para $\tilde{T} < \tilde{T}_1$. Para $\tilde{T} = \tilde{T}_1$ o contato é cúbico.*

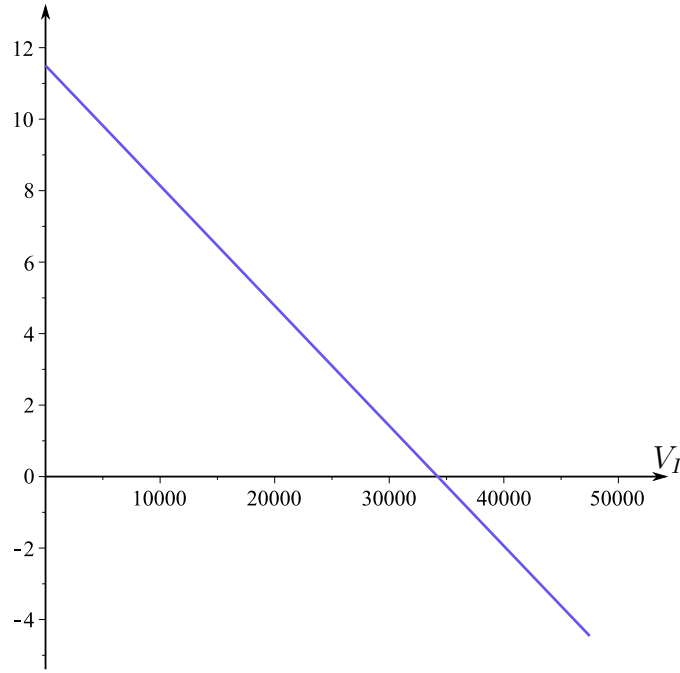


Figura 2.4: Gráfico de $Y_1h(p)$ para $p \in S_1$.

Demonstração. A segunda derivada de Lie de Y_1 com S_1 é dada por

$$\begin{aligned} Y_1^2h(p) &= \langle Y_1(p), \nabla Y_1h(p) \rangle = \\ &= (-s + T(m + KV_I(1 - \eta_{RT}))) (m + kV_I(1 - \eta_{RT})) + kT(1 - \eta_{RT}) (cV_I - \tilde{T}\lambda). \end{aligned}$$

Considerando os valores dos parâmetros da Tabela 2.1, dada uma singularidade tangencial $p \in L_2 \subset S_1$ de Y_1 , temos que

- $Y_1^2h(p) > 0$, para $\tilde{T} < \tilde{T}_1$;
- $Y_1^2h(p) < 0$, para $\tilde{T} > \tilde{T}_1$;
- $Y_1^2h(p) = 0$, para $\tilde{T} = \tilde{T}_1 = 34,2262$.

Além disso, em $\tilde{T} = \tilde{T}_1 = 34,2262$, temos que

$$\begin{aligned} \{\nabla h(p), \nabla Yh(p), \nabla Y^2h(p)\} &= \\ &= \{(1, 0, 0), (-0,04286, 0, -0,000336), (0,0018, -1,008, 0,00102)\} \end{aligned}$$

é linearmente independente e $Y^3h(p) = 0,48283 \neq 0$.

Portanto, as singularidades tangenciais são dobras visíveis para $\tilde{T} > \tilde{T}_1$ e dobras invisíveis para $\tilde{T} < \tilde{T}_1$. Para $\tilde{T} = \tilde{T}_1$, o contato é cúbico. \square

A dinâmica do campo vetorial Z_1 próximo às retas de singularidades tangenciais é ilustrada na Figura 2.5.

Agora, note que os conjuntos de tangenciais de X e Y_1 não coincidem. Além disso, as retas L_1 e L_2 são paralelas. Assim, dado $p \in S_1$, temos que

$$Xh(p)Yh(p) = (s - C_T(m + kV_I))(-C_Tm + C_T(\eta - 1)kV_I + s).$$

Com isso, desenvolvendo a expressão acima, obtém-se uma equação quadrática com coeficiente de V_I^2 o número positivo $C_T^2 k^2 (1 - \eta_{RT})$. Logo, é uma parábola côncava para cima de forma que é negativa entre seus zeros, ou seja, é negativa para

$$\frac{s - mC_T}{kC_T} < V_I < \frac{s - mC_T}{(1 - \eta_{RT}) kC_T}. \quad (2.7)$$

Estes valores de V_I configuram uma região de deslizamento na variedade de descontinuidade S_1 , onde é definido o campo de Filippov.

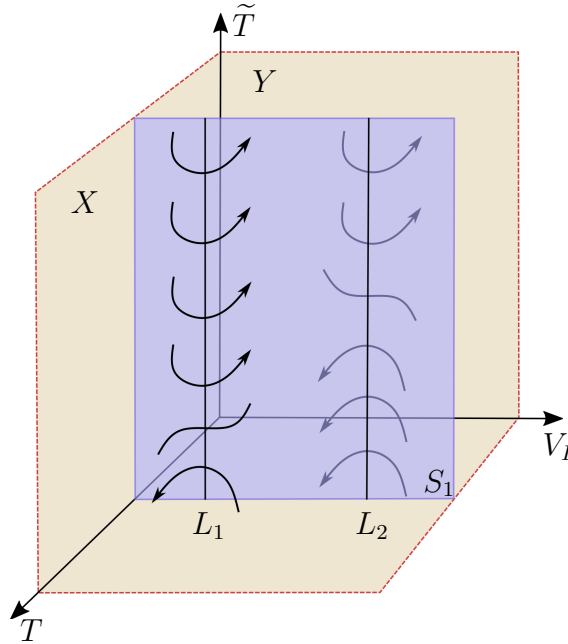


Figura 2.5: Dinâmica do campo vetorial Z_1 próximo as retas de singularidades tangenciais.

Proposição 2.8. *O campo de Filippov Z_1^F associado ao campo suave por partes Z_1 dado por (2.6) é dado por*

$$Z_1^F(\tilde{T}, V_I) = (s - mC_T - \tilde{T}\delta, -cV_I + \tilde{T}\lambda). \quad (2.8)$$

Além disso, Z_1^F tem uma única singularidade, que é atratora.

Demonstração. A expressão dada em (2.8) é um cálculo direto da equação do campo de Filippov. Além disso, as coordenadas de Z_1^F são simultaneamente zero apenas quando

$$\tilde{T} = \frac{s - mC_T}{\delta} \quad \text{e} \quad V_I = \frac{\lambda(s - mC_T)}{c\delta}. \quad (2.9)$$

A matriz jacobiana de Z_1^F dada por

$$J(Z_1^F) = \begin{pmatrix} -\delta & 0 \\ \lambda & -c \end{pmatrix}.$$

Portanto, os autovalores associados ao único ponto de equilíbrio são ambos negativos. Assim, o ponto de equilíbrio está atraindo as trajetórias de Z_1^F . Além disso, note também que o ponto é uma S -singularidade elementar, pois é um equilíbrio hiperbólico. \square

Ao avaliar os parâmetros dados na Tabela 2.1, as coordenadas do ponto de equilíbrio do campo de Filippov são $(32,8571, 32857,1)$. A Figura 2.6 ilustra o equilíbrio e o campo de Filippov na dinâmica de Z_1 .

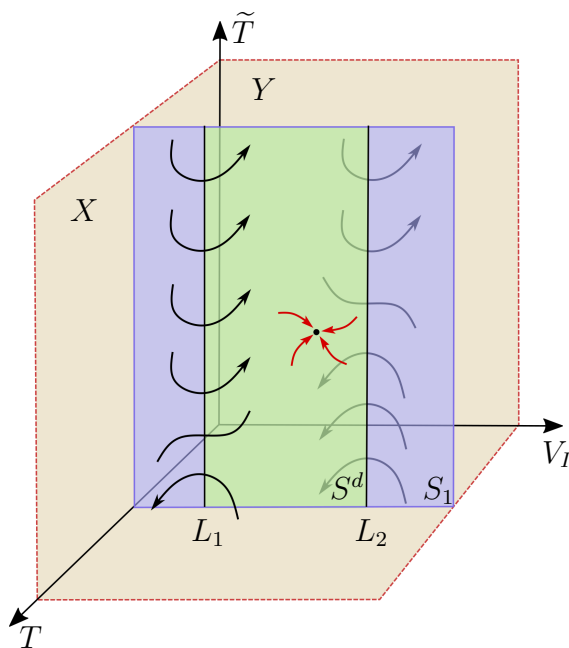


Figura 2.6: Dinâmica do campo Z_1 e campo de Filippov Z_1^F .

2.4 Considerações finais

Com base em toda análise feita no artigo, os autores concluíram através do estudo dos dois modelos suaves, (2.1) e (2.2), que o estado estacionário livre de doença é uma sela e o endêmico é um atrator. Após, uniram esses dois modelos obtendo um campo de vetores suave por partes que descreve o tratamento intermitente do HIV.

Ao estudar o campo descontínuo Z , a conclusão foi a de que as curvas tangenciais S_X e S_Y são iguais, podendo assim definir o campo vetorial deslizante tangencial. Um resultado importante é o fato de que este campo possui um equilíbrio atrator.

No que diz respeito ao campo Z_1 foi possível encontrar um equilíbrio atrator na região de deslizamento da variedade de descontinuidade, ou seja, o número de células T e V_I pode estabilizar em um nível seguro, significando que o tratamento possa ser viável.

3 Modelo matemático para quimioimunoterapia

Abordaremos neste capítulo mais uma aplicação da Teoria de Sistemas Dinâmicos Suaves por Partes, desta vez para realizar o estudo de um tratamento combinado entre imunoterapia e quimioterapia, conhecido como quimioimunoterapia, para a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). A imunoterapia consiste numa modalidade terapêutica em que o próprio sistema imunológico do organismo combate de células cancerosas. Em contrapartida, a quimioterapia utiliza medicamentos antineoplásicos. Assim, estudamos o comportamento dinâmico de um modelo descontínuo, a fim de encontrar uma melhor estratégia de tratamento.

3.1 Introdução

O câncer é um termo que engloba mais de cem doenças malignas [12], podendo ser classificado como “sólido” (massa tumoral) ou “líquido” (cânceres hematopoiéticos e linfoides), onde o líquido consegue realizar circulações por todo organismo. À vista disso, a leucemia, originária na medula óssea, faz parte do tipo líquido, ou seja, é uma doença hematológica maligna dos glóbulos brancos [13].

Dentre os diversos tipos de leucemia, está a linfocítica crônica, considerada a mais comum do mundo ocidental [14]. Nela, os linfócitos B, originados na medula óssea, são frequentemente ativados e atingidos por mutações. Embora a replicação seja grande, eles são deficientes e não conseguem combater as infecções.

O progresso da doença, ainda, acarreta em anemia, trombocitopenia, neutropenia e baixa produção de imunoglobulina, gerando muitas complicações infecciosas [14]. Em alguns pacientes a doença progride muito rapidamente, levando a óbito, e em outros tal progressão é bem mais lenta.

No que diz respeito ao tratamento, está a quimioimunoterapia, objeto deste estudo, além de outras técnicas conhecidas, como radioterapia e terapia direcionada.

A quimioimunoterapia tornou-se alvo de diversos estudos em oncologia matemática, justamente pelo fato de ser vista por muitos como necessária para que tratamentos sejam bem-sucedidos, inclusive os de leucemia linfocítica crônica [15]. A prática consiste na combinação de quimioterapia com imunoterapia.

A quimioterapia é um procedimento por meio da administração de medicamentos antineoplásicos, administrados via veias, artérias e músculos, afetando o funcionamento das células em qualquer região do corpo, mas não destruindo apenas as cancerosas. O tratamento pode ter como propósito curar a doença, eliminando-a por completo, ou realizar o controle, nos casos em que não há possibilidade de remoção total, apenas

diminuindo o número de células malignas [16].

Já a imunoterapia, grande inovação na cura do câncer, utiliza o próprio sistema imunológico como mecanismo no combate de células cancerosas. Uma das estratégias desta técnica é através de transferência adotiva de linfócitos T, em que as células do paciente são retiradas e trabalhadas em laboratório para atacar o câncer ao ser reinserida na pessoa, podendo ser autóloga, onde há coleta de células do sistema imunológico do próprio paciente, ou alogênica, realizada por meio de doador, parente ou não do enfermo [17].

Deste modo, o capítulo visa revisar o trabalho elaborado em [18] que utilizou a teoria de campos de vetores suaves por partes (CVSPs) para estudar o comportamento de um tratamento quimioimunoterápico. Com isso, assim como no capítulo anterior, realizamos o estudo entre o contato de campos de vetores com um conjunto de descon-tinuidade S.

3.2 O Modelo

O modelo matemático proposto, cuja descrição encontra-se em [19], é baseado em protocolos quimioimunoterapêuticos, utilizados no tratamento da leucemia linfocítica crônica. Temos como variáveis dependentes do tempo as células cancerosas $N = N(t)$, as células imunes $I = I(t)$ e o agente quimioterápico $Q = Q(t)$. Então, o modelo dado por [19, 20]:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{k}\right) - c_1NI - \frac{\mu NQ}{a+Q}, \\ \frac{dI}{dt} = s(t) + s_0 - dI + \frac{\rho NI}{\gamma+N} - c_2NI - \frac{\delta IQ}{b+Q}, \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q. \end{cases} \quad (3.1)$$

Definimos $N(0) > 0$, $I(0) \geq 0$ e $Q(0) = 0$, para completar o problema do valor inicial.

São não negativos todos os parâmetros usados no modelo: r , a taxa de crescimento intrínseco das células cancerosas; $k > 0$, a capacidade de suporte das células cancerosas; c_1 e c_2 , os coeficientes de interação entre as células cancerosas e imunes, afetando respectivamente as populações de células cancerosas e imunes; γ , o número de células cancerosas pelas quais a resposta do sistema imunológico é a metade do seu máximo; a e b , a quantidade de droga para a qual tais efeitos são a metade de seu máximo em cada população de células; s_0 , o influxo natural de células imunes ao local de interação; d , a taxa de mortalidade natural das células do sistema imunológico; ρ , a taxa de produção de células imunes estimuladas pelo tumor; μ e δ , as taxas de mortalidade devido à ação do quimioterápico no câncer e no sistema imunológico, respectivamente; e λ , a taxa de esmaecimento de um determinado fármaco quimioterápico de ciclo inespecífico dado por

$$\lambda \doteq \frac{\ln 2}{t_{1/2}}, \quad (3.2)$$

em que $t_{1/2}$ é a meia-vida de eliminação da droga [21]. Ademais, temos como representantes da imunoterapia e quimioterapia, as funções dependentes do tempo s e q , respectivamente, consideradas termos fonte. Elas são constantes para um panorama mais simples.

3.2.1 Ativar/desativar quimioimunoterapia por meio de campos vetoriais suaves por partes

O sistema (3.1) é examinado no momento em que a quimioterapia e/ou imunoterapia começa ou para, dependendo de um valor limite previamente estabelecido de N , I ou Q , a partir da teoria de campos de vetores suaves por partes (dada no Capítulo 1). Para isso, as funções $s(t)$ e $q(t)$ são consideradas descontínuas. Também, a descontinuidade ocorre quando uma função de controle $f(N, I, Q)$ é igual a zero, da seguinte forma:

$$s(t) = \begin{cases} s_\infty, & f(N, I, Q) \geq 0, \\ 0, & f(N, I, Q) \leq 0, \end{cases} \quad \text{e } q(t) = \begin{cases} q_\infty, & f(N, I, Q) \geq 0, \\ 0, & f(N, I, Q) \leq 0. \end{cases} \quad (3.3)$$

Como consequência, obtém-se:

$$Z(N, I, Q) = \begin{cases} X(N, I, Q), & \text{se } f(N, I, Q) \leq 0, \\ Y(N, I, Q), & \text{se } f(N, I, Q) \geq 0, \end{cases} \quad (3.4)$$

em que

$$X(N, I, Q) = (X_1(N, I, Q), X_2(N, I, Q), X_3(N, I, Q)), \quad (3.5)$$

sendo

$$\begin{aligned} X_1(N, I, Q) &= rN \left(1 - \frac{N}{k}\right) - c_1NI - \frac{\mu NQ}{a + Q}, \\ X_2(N, I, Q) &= s_0 - dI + \frac{\rho NI}{\gamma + N} - c_2NI - \frac{\delta IQ}{b + Q}, \\ X_3(N, I, Q) &= -\lambda Q, \end{aligned}$$

e

$$Y(N, I, Q) = (Y_1(N, I, Q), Y_2(N, I, Q), Y_3(N, I, Q)), \quad (3.6)$$

com

$$\begin{aligned} Y_1(N, I, Q) &= rN \left(1 - \frac{N}{k}\right) - c_1NI - \frac{\mu NQ}{a + Q}, \\ Y_2(N, I, Q) &= s_\infty + s_0 - dI + \frac{\rho NI}{\gamma + N} - c_2NI - \frac{\delta IQ}{b + Q}, \\ Y_3(N, I, Q) &= q_\infty - \lambda Q. \end{aligned}$$

Além disso, por meio de uma estratégia de controle é definida uma região multivariada sobre uma variedade de descontinuidade. Observe que a primeira coordenada dos campos vetoriais X e Y são iguais. A segunda (resp. terceira) pode ser igual se considerarmos o caso $s_\infty \equiv 0$ (resp. $q_\infty \equiv 0$), sendo então s (resp. q) é contínua.

3.3 Resultados e discussão

A seguir veremos que o octante positivo $\mathcal{O}^+ = \{(N, I, Q) \in \mathbb{R}^3: N \geq 0, I \geq 0, Q \geq 0\}$ é invariante sob o modelo, vamos encontrar e estudar as singularidades dos campos X e Y e abordar uma estratégia de tratamento com base nas células cancerosas.

3.3.1 Invariância do octante positivo sob o modelo

Conforme o artigo [19], é possível verificar que o octante positivo é invariante, ou seja, podemos restringir nossa análise a esta região. Mas, vale ressaltar que o comportamento fora do octante pode ter efeito sobre ele. Um exemplo é a existência de um ponto de equilíbrio assintoticamente estável em seu exterior, atraindo trajetórias de seu interior.

Sabemos que os valores das variáveis $N = N(t)$, $I = I(t)$ e $Q = Q(t)$ só fazem sentido quando não são negativos, porém admite-se valores negativos a eles. Assim, consideramos o octante positivo $\mathcal{O}^+ = \{(N, I, Q) \in \mathbb{R}^3: N \geq 0, I \geq 0, Q \geq 0\}$ no domínio $N \times I \times Q$. Portanto, nosso objetivo é entender o comportamento do modelo (3.1) na fronteira de \mathcal{O}^+ .

Inicialmente, vamos analisar o plano $NQ = \{(N, I, Q) \in \mathbb{R}^3: I = 0\}$. Quando $I = 0$ segue que $dI/dt = s(\cdot) + s_0 > 0$, pois s_0 é positivo e $s(\cdot) \geq 0$. Portanto, I é uma função crescente para as condições iniciais no plano NQ . Vamos também considerar o plano $IQ = \{(N, I, Q) \in \mathbb{R}^3: N = 0\}$. Neste caso, $dN/dt = 0$ e qualquer condição inicial permanece no plano IQ , ou seja, IQ é um plano invariante. Finalmente, o plano $NI = \{(N, I, Q) \in \mathbb{R}^3: Q = 0\}$. Quando $Q = 0$, $dQ/dt = q(\cdot) \geq 0$. Se $q(t) > 0 \forall t$, então Q é uma função crescente e se $q(t) \equiv 0$ então NI é um plano invariante.

O resumo da dinâmica nos planos mencionados acima é apresentado na Figura 3.1, com ou sem quimioterapia e respectivas trajetórias.

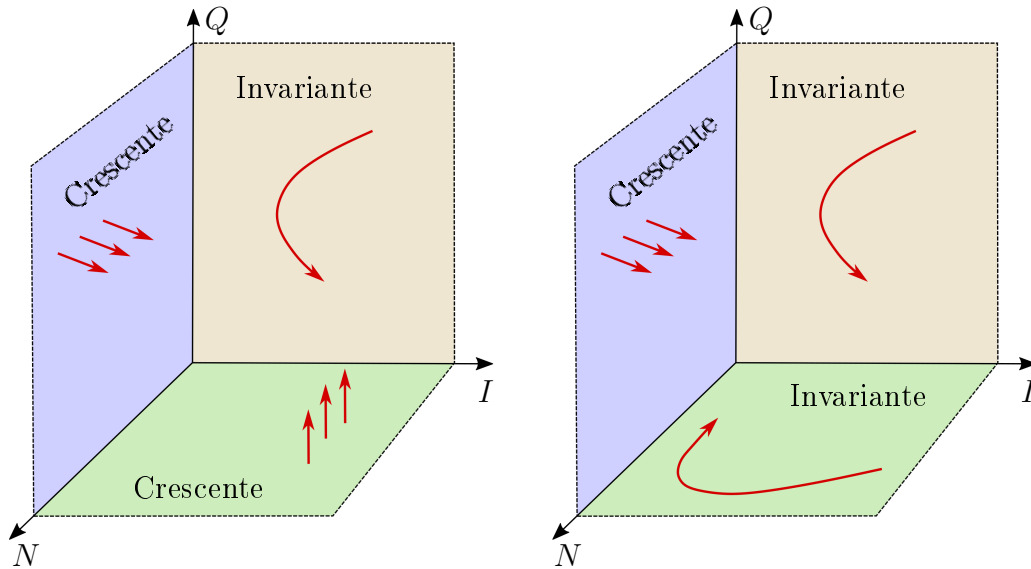


Figura 3.1: Trajetórias sobre os planos NQ , IQ e NI respectivamente com ou sem quimioterapia.

Devemos também estudar o comportamento do sistema (3.1) nos eixos. Considere o eixo $I = \{(N, I, Q) \in \mathbb{R}^3: N = 0, Q = 0\}$ sobre o qual $dI/dt = s_\infty + s_0 - dI$. Assumindo que $s(t) = s_\infty$, quando $I = (s_\infty + s_0)/d \doteq I_0$ temos que $dI/dt = 0$, assim I é uma função constante para esses valores. Por outro lado, a coordenada I está aumentando para $0 < I < I_0$ e diminuindo para $I > I_0$. Além disso, como $q(t) \equiv 0$ observamos que o eixo I é invariante. Já, no eixo $N = \{(N, I, Q) \in \mathbb{R}^3: I = 0, Q = 0\}$, segue que $dN/dt = rN(1 - N/k)$, ou seja, N é uma função crescente quando $0 < N < k$ e decrescente para $N > k$. Por último, considerando $q(t) = q_\infty \forall t$, $dQ/dt = q(t) - \lambda Q$ concluímos que Q está aumentando se $0 < Q < q_\infty/\lambda$ e diminuindo se $Q > q_\infty/\lambda$.

Vamos analisar agora os campos vetoriais X e Y dados pelas equações (3.5) e (3.6), respectivamente. Primeiramente, consideremos o campo vetorial X . Temos que $X_3(N, I, Q) = 0$ apenas quando $Q = 0$. Então, o equilíbrio de X está no plano invariante NI . Supondo que $Q = 0$, obtemos que $X_1(N, I, Q) = 0$, quando $N = 0$ ou $N = (-c_1 k I + k r) / r$. Portanto, quando $N = Q = 0$ temos que $X_2 = 0$, quando $I = s_0 / d$. Logo, $(N, I, Q) = (0, s_0 / d, 0)$ é um ponto de equilíbrio de X . Considerando a matriz jacobiana do campo vetorial X , temos que há pelo menos dois autovalores negativos, dados por $-d$ e $-\lambda$. Assim, o equilíbrio $(0, s_0 / d, 0)$ pode ser um atrator das trajetórias de X em função dos valores dos parâmetros, mais especificamente quando $r < c_1 s_0 / d$. Já o segundo caso de N pode resultar no máximo três equilíbrios reais também dependendo dos valores dos parâmetros.

Já para o campo vetorial Y , temos que $Y_3(N, I, Q) = 0$ apenas quando $Q = q_\infty / \lambda$. Então, o equilíbrio de Y está no plano invariante $\mathcal{Q} = \{(N, I, Q) \in \mathbb{R}^3: Q = q_\infty / \lambda\}$. Assim, Y_1 restrito a $Q = q_\infty / \lambda$ é nulo quando $N = 0$ ou

$$N = \frac{-c_1 k I q_\infty + k q_\infty r - a c_1 k I \lambda + a k r \lambda - k q_\infty \mu}{r (q_\infty + a \lambda)}.$$

Logo, $Y_2(0, I, q_\infty / \lambda) = 0$ resulta em

$$\tilde{I} = \frac{(s + s_0)(q_\infty + b \lambda)}{d q_\infty + q_\infty \delta + b d \lambda}$$

e, portanto, $(0, \tilde{I}, q_\infty / \lambda)$ é um ponto de equilíbrio de Y . A análise da matriz jacobiana mostra que este equilíbrio tem pelo menos dois autovalores negativos para todos os valores positivos dos parâmetros. O segundo caso de N pode resultar no máximo três equilíbrios reais, também dependendo dos valores dos parâmetros.

As análises a seguir são realizadas usando os valores dos parâmetros resumidos na Tabela 3.1.

Parâmetros	Valores	Unidade	Referência
r	10^{-2}	dia ⁻¹	[22]
k	10^{12}	célula	[23]
c_1	5×10^{-11}	célula ⁻¹ dia ⁻¹	-
c_2	1×10^{-13}	célula ⁻¹ dia ⁻¹	-
s_0	3×10^5	célula dia ⁻¹	-
d	10^{-3}	dia ⁻¹	-
ρ	10^{-12}	dia ⁻¹	-
γ	10^2	célula	-
μ	8	dia ⁻¹	-
δ	10^4	dia ⁻¹	-
a	2×10^3	mg	-
b	5×10^6	mg	-
λ	4,16	dia ⁻¹	[24]

Tabela 3.1: Parâmetros do modelo.

Agora analisamos o sistema que está relacionado ao campo vetorial X dado pela equação (3.5):

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{k}\right) - c_1NI - \frac{\mu NQ}{a+Q}, \\ \frac{dI}{dt} = s_0 - dI + \frac{\rho NI}{\gamma+N} - c_2NI - \frac{\delta IQ}{b+Q}, \\ \frac{dQ}{dt} = -\lambda Q. \end{cases} \quad (3.7)$$

Garantimos a existência de três equilíbrios no octante \mathcal{O}^+ :

$$\begin{cases} p_1 = (0, 3 \times 10^8, 0); \\ p_2 = (5,07654 \times 10^9, 1,98985 \times 10^8, 0); \\ p_3 = (9,84923 \times 10^{11}, 3,01531 \times 10^6, 0). \end{cases}$$

Analisando a matriz jacobiana do sistema (3.7), podemos concluir que os equilíbrios p_1 e p_3 são atratores para as trajetórias de X , enquanto o equilíbrio p_2 tem um autovalor positivo e dois negativos, ou seja, p_2 é do tipo sela (veja a Figura 3.2).

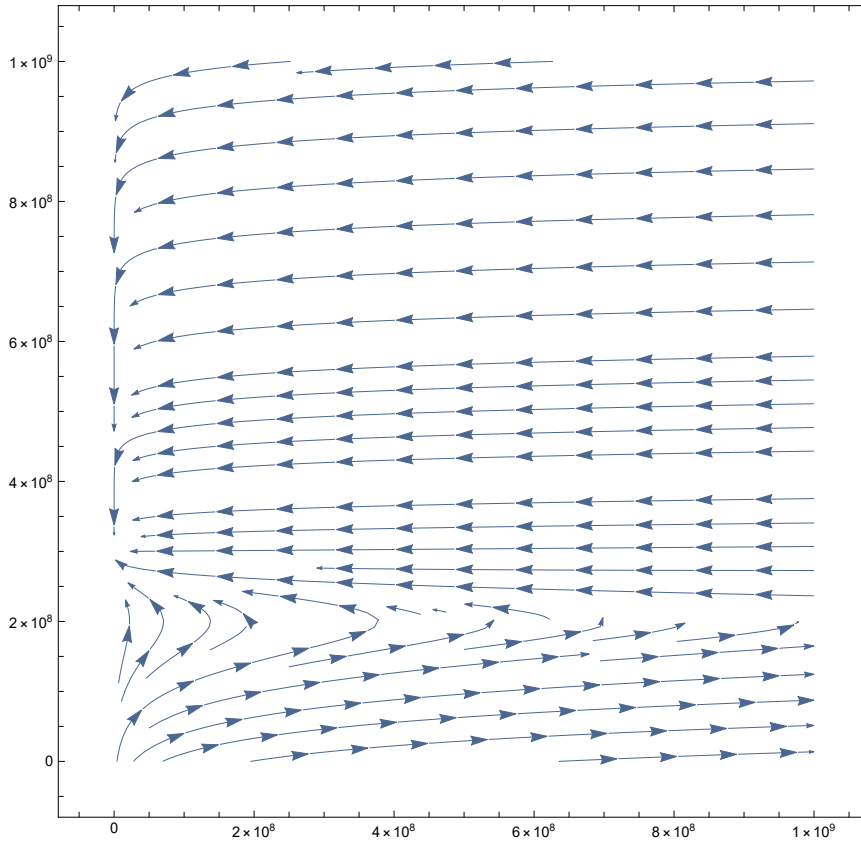


Figura 3.2: Comportamento do campo de vetores dado em (3.7) em uma vizinhança do ponto de equilíbrio p_1 sobre o plano invariante NI .

Agora analisaremos o sistema que está relacionado ao campo vetorial Y dado pela equação (3.6) com $s_\infty = 0$ e $q_\infty = 300$:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{k}\right) - c_1NI - \frac{\mu NQ}{a+Q}, \\ \frac{dI}{dt} = s_0 - dI + \frac{\rho NI}{\gamma+N} - c_2NI - \frac{\delta IQ}{b+Q}, \\ \frac{dQ}{dt} = q_\infty - \lambda Q. \end{cases} \quad (3.8)$$

Ele tem um equilíbrio único $p_4 = (0, 2,0657 \times 10^6, 72,1154)$ no octante \mathcal{O}^+ . A análise da matriz jacobiana do sistema (3.8) mostra que p_4 é um atrator (veja a Figura 3.3).

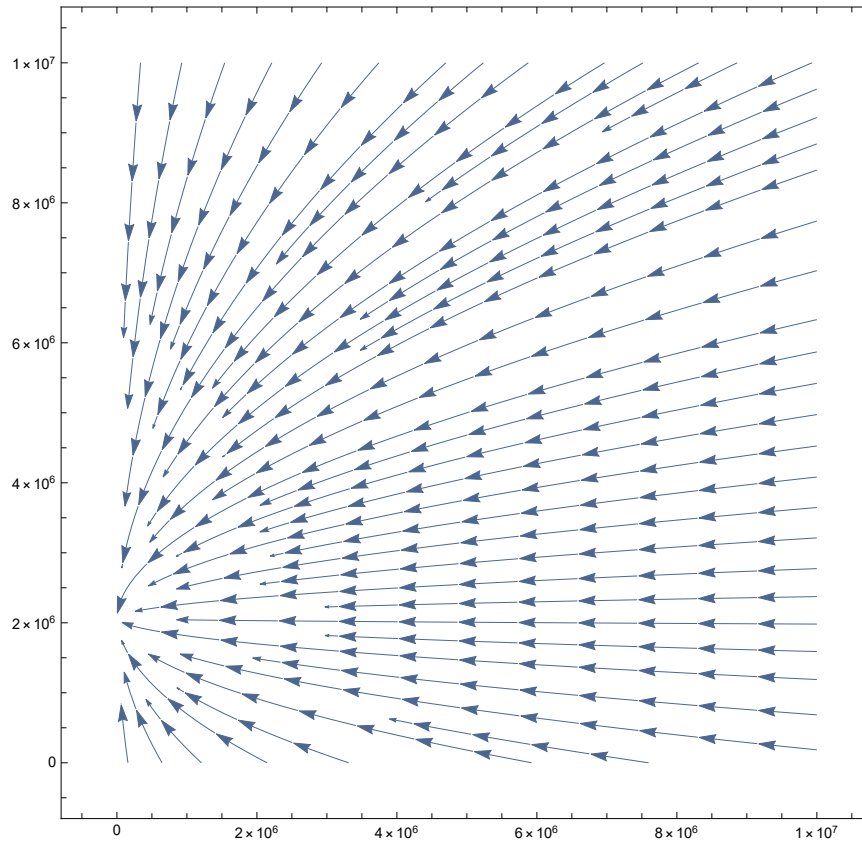


Figura 3.3: Comportamento do campo de vetores dado em (3.8) sobre o plano invariante \mathcal{Q} .

O caso com imunoterapia constante diferente de zero s_∞ é semelhante, mas com um equilíbrio alterado.

3.3.2 Uma mudança na estratégia de controle de acordo com o número de células cancerosas

Continuando o estudo desenvolvido em [18], analisaremos primeiramente o seguinte campo de vetores suave por partes:

$$Z(N, I, Q) = \begin{cases} X(N, I, Q), & \text{se } N \leq N_0, \\ Y(N, I, Q), & \text{se } N \geq N_0, \end{cases} \quad (3.9)$$

em que N_0 é um valor de células cancerosas que determina se a quimioterapia ou imunoterapia é iniciada, ou seja, a variedade de descontinuidade é dada por $S = f^{-1}(0) = \{(N, I, Q) \in \mathbb{R}^3: N = N_0\}$, com $f(N, I, Q) = N - N_0$ (veja a Figura 3.4).

Com isso, partimos para uma análise do contato entre os campos vetoriais X e Y com S . Supomos que $N_0 > 0$ seja menor que a capacidade de suporte k das células cancerosas, o que é biologicamente razoável.

Proposição 3.1. *O sistema (3.9) possui apenas regiões de costura e singularidades tangenciais.*

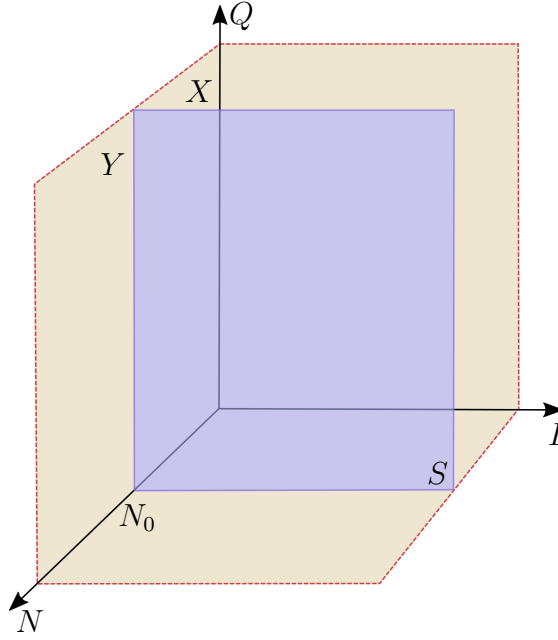


Figura 3.4: Variedade de descontinuidade restrita ao octante \mathcal{O}^+ .

Demonstração. Temos que

$$Xf(N, I, Q) = Yf(N, I, Q) = \frac{dN}{dt}.$$

Assim, garantimos que $(Xf(N, I, Q))(Yf(N, I, Q)) = (dN/dt)^2 \geq 0$, ou seja, o sistema (3.9) possui apenas regiões de costura e uma curva de singularidades tangenciais em S . \square

Proposição 3.2. *As singularidades tangenciais de X e Y com $S = \{N = N_0\}$ são dadas pela curva*

$$Q(I) = \frac{-ac_1kI + akr - aN_0r}{c_1kI - kr + N_0r + k\mu} \subset S \cap \mathcal{O}^+.$$

Demonstração. Como $Xf(N, I, Q)$ restrito a $N = N_0$ tem a forma

$$Xf(N_0, I, Q) = N_0 \left(-c_1I + r - \frac{N_0r}{k} - \frac{Q\mu}{a+Q} \right),$$

pelo Teorema da Função Implícita (TFI), através de $Xf(N_0, I, Q) = 0$ é possível obter

$$Q = Q(I) = \frac{-ac_1kI + akr - aN_0r}{c_1kI - kr + N_0r + k\mu}.$$

Deste modo, obtemos uma curva $\psi = \{(N, I, Q) \in \mathbb{R}^3: N = N_0, Q = Q(I)\}$ em $S \cap \mathcal{O}^+$ que intercepta o plano NQ no ponto $\left(N_0, 0, \frac{a(-k+N_0)r}{-N_0r+k(r-\mu)}\right)$ e o plano NI no ponto $\left(N_0, \frac{(k-N_0)r}{c_1k}, 0\right)$. Por fim, como $Yf(N, I, Q) = Xf(N, I, Q)$, finalizamos a demonstração. \square

Observamos que os pontos da curva ψ podem ser dobras visíveis ou invisíveis para X ou Y dependendo do sinal de $X^2f(N_0, I, Q)$ e $Y^2f(N_0, I, Q)$ (ver Figura 3.5).

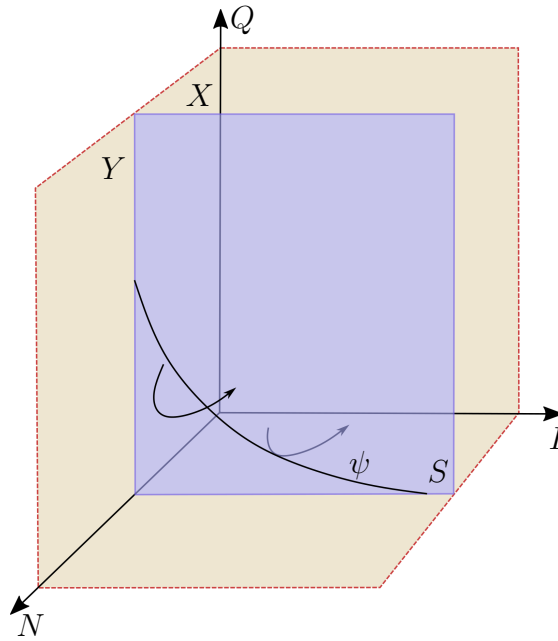


Figura 3.5: A curva ψ no octante \mathcal{O}^+ .

Entender o contato do campo vetorial Y com o plano $N_k = \{(N, I, Q) \in \mathbb{R}^3: N = k\}$ é importante, pois podemos verificar a eficiência do tratamento. Sendo k a capacidade de suporte das células cancerosas. A derivada dN/dt restrita a $N = k$ é igual a $-c_1 k I - (k Q \mu)/(a + Q)$. O campo de vetores Y é então tangente ao plano N_k quando $-c_1 k I - (k Q \mu)/(a + Q) = 0$, com a curva de singularidades tangenciais de Y em N_k dada por $v(I) = -(ac_1 I)/(c_1 I + \mu)$. A curva v passa pelo ponto $(0, 0)$ e sua derivada é negativa para $I > 0$. De fato,

$$\frac{dv(I)}{dI} = \frac{ac_1^2 I}{(c_1 I + \mu)^2} - \frac{ac_1}{c_1 I + \mu},$$

de modo que, para $I > 0$,

$$\frac{dv(I)}{dI} < 0 \iff \frac{c_1 I}{c_1 I + \mu} < 1.$$

Como $\mu > 0$, garantimos que todas as trajetórias de Y no octante \mathcal{O}^+ estão apontando para a mesma direção em N_k . Como dN/dt é negativo para valores da forma $(k, I, 0)$, com $I > 0$, podemos concluir que as órbitas de Y estão entrando em N_k , seguindo de $N > N_k$ para $N < N_k$. Portanto, o tratamento pode diminuir o número de células cancerosas (ver Figura 3.6).

3.3.3 Análise do sistema (3.9) sem imunoterapia

Estudos mostram que o número de células cancerosas $N = 10^{10}$ pode ser detectado através de técnicas médicas padrão [23]. Logo, consideramos o sistema Z dado por (3.9) com $N_0 = 10^{10}$, que define a variedade de descontinuidade $S = \{N = 10^{10}\}$, em que os campos vetoriais X e Y são dados pelas equações (3.5) e (3.6) com $s_\infty = 0$ e $q_\infty = 300$. Nesta análise é utilizado os valores dos parâmetros dados na Tabela 3.1.

Conforme apontado na subseção 3.3.1, o campo vetorial X tem três equilíbrios no octante \mathcal{O}^+ . Apenas o equilíbrio atrator p_1 e o ponto de sela p_2 ocorrem na região

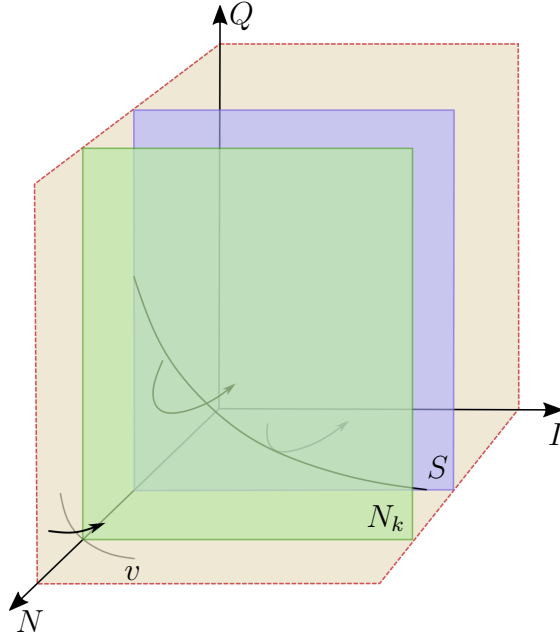


Figura 3.6: A curva v no plano N_k .

$\mathcal{O}^+ \cap \{N \leq 10^{10}\}$, onde X é definido, enquanto p_3 é um equilíbrio virtual para Z . Além disso, o equilíbrio atrator p_4 do campo vetorial Y também é um equilíbrio virtual para Z .

Lema 3.1. *As singularidades tangenciais de X e Y com S são dadas pela curva*

$$Q_0(I) = -\frac{2000(-198000000 + I)}{159802000000 + I} \subset S \cap \mathcal{O}^+.$$

Demonstração. A prova segue da Proposição 3.2 usando $f(N, I, Q) = N - 10^{10}$. \square

A curva Q_0 intersecta o plano NQ no ponto $(10^{10}, 0, 2,4780)$ e o plano NI no ponto $(10^{10}, 1,98 \times 10^8, 0)$.

Proposição 3.3. *As singularidades tangenciais do Lema 3.1 são singulares, isto é, pontos de dobra invisíveis para X e Y .*

Demonstração. Precisamos mostrar que $X^2 f(p) > 0$ e $Y^2 f(p) < 0$ para toda singularidade tangencial $p = (10^{10}, I, Q_0(I)) \in S \cap \mathcal{O}^+$. Temos que

$$\begin{aligned} X^2 f(p) &= \langle X(p), \nabla X f(p) \rangle = (X_1(p), X_2(p), X_3(p)) \cdot \left(\frac{\partial X_1(p)}{\partial N}, \frac{\partial X_1(p)}{\partial I}, \frac{\partial X_1(p)}{\partial Q} \right) = \\ &= \frac{6,57 \times 10^{19} - 3,31 \times 10^{11} I - 6,15 I^2 - 1,30 \times 10^{-11} I^3}{1,60 \times 10^{11} + 1I}. \end{aligned}$$

A função acima é contínua e não tem raízes no intervalo entre zero e $1,98 \times 10^8$. Como é positiva para $I = 0$ e não muda seu sinal neste intervalo, concluímos que $X^2 f(p)$ é positivo para $I \in [0, 1,98 \times 10^8]$ (veja a Figura 3.7). Além disso,

$$Y^2 f(p) = \langle Y(p), \nabla Y f(p) \rangle = (Y_1(p), Y_2(p), Y_3(p)) \cdot \left(\frac{\partial Y_1(p)}{\partial N}, \frac{\partial Y_1(p)}{\partial I}, \frac{\partial Y_1(p)}{\partial Q} \right) =$$

$$= \frac{-1,85 \times 10^{21} - 3,67 \times 10^{11}I - 6,38I^2 - 1,35 \times 10^{-11}I^3}{1,59866 \times 10^{11} + 1I}.$$

Portanto, como $Y^2 f(p)$ não tem raízes no intervalo $[0, 1,98 \times 10^8]$ e é negativa para $I = 0$, concluímos que $Y^2 f(p)$ é negativo para $I \in [0, 1,98 \times 10^8]$ (ver Figura 3.8). \square

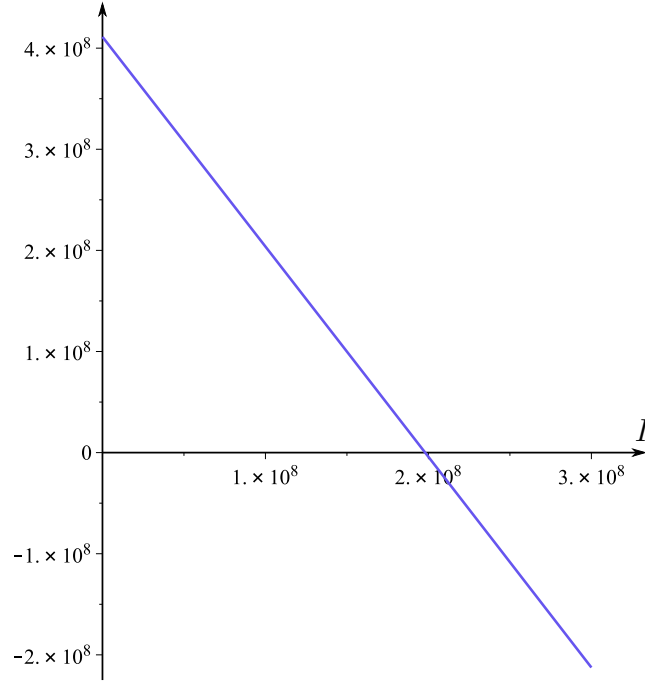


Figura 3.7: Gráfico da função $X^2 f$.

As singularidades tangenciais de X e Y são idênticas, então calculamos o campo vetorial deslizando tangencial. Para isso, tome $v = (0, 1, Q'_0(I))$ como vetor tangente a curva de singularidades tangenciais.

Portanto, o vetor normal a Q_0 em I é dado por

$$W(I) = v \wedge \nabla f$$

$$\Rightarrow W(I) = (0, 1, Q'_0(I)) \wedge (1, 0, 0) = (0, Q'_0(I), -1).$$

Desta forma, temos que

$$\begin{aligned} XW &= X(10^{10}, I, Q_0(I)) \cdot (0, Q'_0(I), -1) \\ &= Q'_0(I)X_2(10^{10}, I, Q_0(I)) - X_3(10^{10}, I, Q_0(I)). \end{aligned}$$

Similarmente,

$$YW = Q'_0(I)Y_2(10^{10}, I, Q_0(I)) - Y_3(10^{10}, I, Q_0(I)).$$

Assim, o campo vetorial deslizando tangencial Z^T na curva de singularidades tangenciais é dado pela expressão

$$Z^T(I) = \left(\frac{YW}{YW - XW} \right) X(10^{10}, I, Q_0(I)) - \left(\frac{XW}{YW - XW} \right) Y(10^{10}, I, Q_0(I))$$

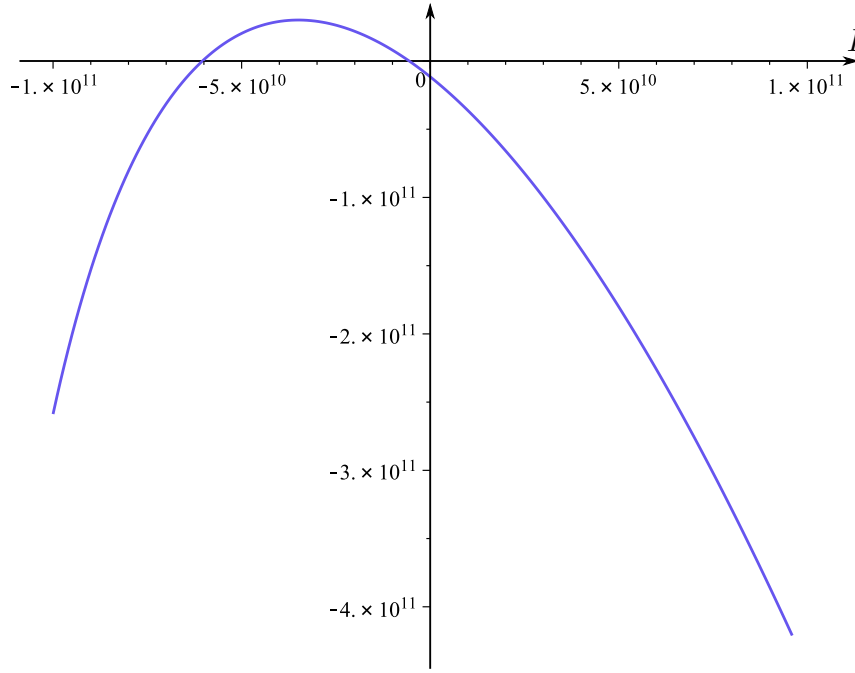


Figura 3.8: Gráfico da função $Y^2 f$.

$$= (0, X_2(10^{10}, I, Q_0(I)), Q_0'(I)X_2(10^{10}, I, Q_0(I))).$$

Como Q_0' não se anula, os pontos singulares do campo vetorial deslizante Z^T são os zeros de $X_2(10^{10}, I, Q_0(I))$. Então, para $I \in (0, 1,98 \times 10^8)$ a única singularidade de Z^T ocorre para $I^* = 5,3396 \times 10^7$. A segunda coordenada de Z^T é positiva para $I \in (0, I^*)$ e negativa para $I \in (I^*, 1,98 \times 10^8)$. Portanto, a singularidade se comporta como um atrator para o campo vetorial deslizante tangencial Z^T (veja a Figura 3.9).

3.3.4 Análise do sistema (3.9) sem imunoterapia, com uma mudança no estratégia de tratamento

Nesta seção alteramos a variedade de descontinuidade do sistema estudado acima, mostrando a existência de uma singularidade cúspide-dobra.

Vale observar que, pelo fato de as curvas tangenciais de X e Y coincidirem, este cenário não genérico não foi estudado até o momento. De fato, nos artigos [25, 26, 27] as curvas tangenciais de X e Y são transversais na singularidade cúspide (também, bifurcações são consideradas).

Considere o sistema Z dado por (3.9) com $g(N, I, Q) = N - 10^9$. Consequentemente, $S_1 = g^{-1}(0) = \{(N, I, Q) \in \mathbb{R}^3: N = 10^9\}$. Temos o seguinte sistema:

$$Z_1(N, I, Q) = \begin{cases} X(N, I, Q), & \text{se } N \leq 10^9, \\ Y(N, I, Q), & \text{se } N \geq 10^9, \end{cases} \quad (3.10)$$

em que X e Y são dados pelas equações (3.5) e (3.6), respectivamente, com $s_\infty = 0$ e $q_\infty = 300$.

Aqui, o ponto de sela p_2 também é um equilíbrio virtual para Z_1 , interferindo no contato entre o campo de vetores X e S_1 , gerando uma singularidade cúspide-dobra. Além disso, temos que p_1 é o único equilíbrio real para Z_1 .

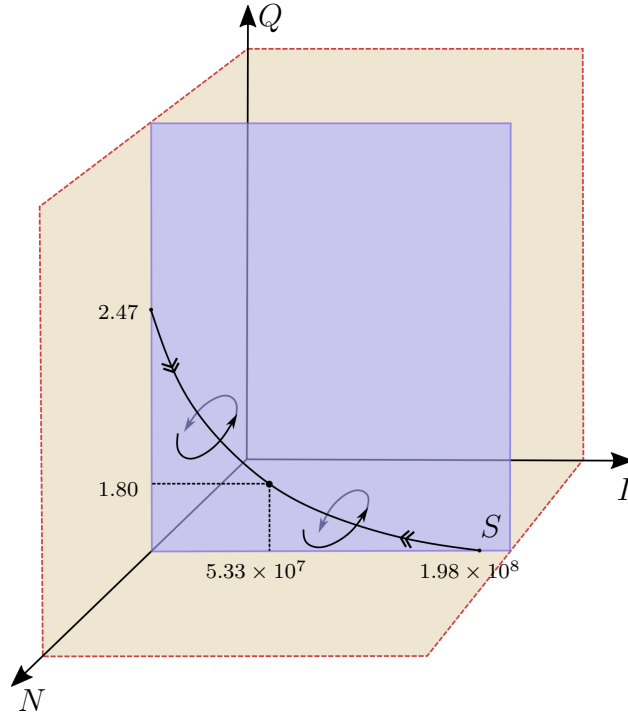


Figura 3.9: O campo vetorial deslizante tangencial Z^T .

Lema 3.2. *As singularidades tangenciais de X e Y com S_1 são dadas pela curva*

$$Q_1(I) = -\frac{2000(-199800000 + I)}{159800200000 + I} \subset S \cap \mathcal{O}^+.$$

Demonstração. A prova segue da Proposição 3.2 usando $g(N, I, Q) = N - 10^9$. \square

Notamos que a curva Q_1 intersecta o plano NQ no ponto $(10^9, 0, 2,5006)$ e o plano NI no ponto $(10^9, 1,998 \times 10^8, 0)$.

Proposição 3.4. *As singularidades tangenciais do Lema 3.2 são pontos de dobra invisíveis para o campo vetorial Y .*

Demonstração. Para provar este resultado, basta observar que o contato entre Y e S_1 nas singularidades tangenciais $p = (10^9, I, Q_1(I))$ é dado por

$$\begin{aligned} Y^2g(p) &= \langle Y(p), \nabla Yg(p) \rangle = (Y_1(p), Y_2(p), Y_3(p)) \cdot \left(\frac{\partial Y_1(p)}{\partial N}, \frac{\partial Y_1(p)}{\partial I}, \frac{\partial Y_1(p)}{\partial Q} \right) = \\ &= \frac{-1,85 \times 10^{20} - 3,67 \times 10^{10}I - 0,64I^2 - 1,35 \times 10^{-12}I^3}{1,59864 \times 10^{11} + 1I}. \end{aligned}$$

Portanto, como $Y^2g(p)$ não tem raízes no intervalo $[0, 1,998 \times 10^8]$ e é negativa para $I = 0$, concluímos que $Y^2g(p)$ é negativa para $I \in [0, 1,998 \times 10^8]$ (ver Figura 3.10). \square

A próxima proposição garante a existência de um ponto de cúspide no contato entre o campo vetorial X e S_1 .

Proposição 3.5. *As singularidades tangenciais de X com S_1 são dobras invisíveis para $I \in (0, I_0)$ e dobras visíveis para $I \in (I_0, 1,998 \times 10^8)$, sendo $I_0 \in (0, 1,998 \times 10^8)$ um valor tal que $X^2g(10^9, I_0, Q_1(I_0)) = 0$.*

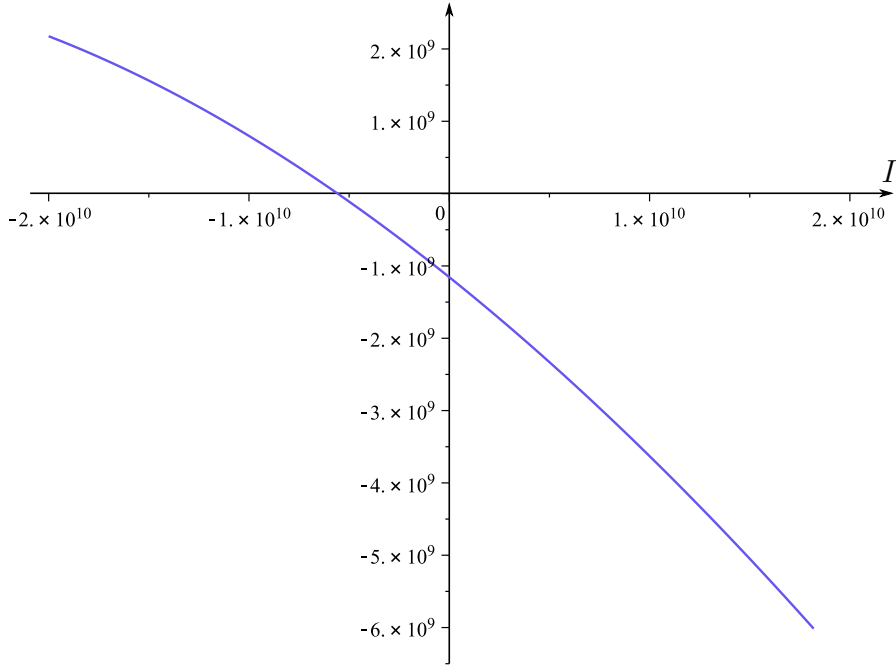


Figura 3.10: Gráfico da função Y^2g .

Demonstração. Para provar este resultado, basta observar que o contato entre X e S_1 nas singularidades tangenciais $p = (10^9, I, Q_1(I))$ é dado pela expressão

$$\begin{aligned} X^2g(p) &= \langle X(p), \nabla Xg(p) \rangle = (X_1(p), X_2(p), X_3(p)) \cdot \left(\frac{\partial X_1(p)}{\partial N}, \frac{\partial X_1(p)}{\partial I}, \frac{\partial X_1(p)}{\partial Q} \right) = \\ &= \frac{6,63 \times 10^{18} - 3,31 \times 10^{10}I - 0,61I^2 - 1,30 \times 10^{-12}I^3}{1,59864 \times 10^{11} + 1I}. \end{aligned}$$

Observamos que $X^2g(p)$ tem um zero no ponto $I_0 = 1,9978 \times 10^8$, é positivo para $I \in [0, I_0)$ e negativo para $I \in (I_0, 1,998 \times 10^8]$ (ver Figura 3.11). Para garantir o contato cúbico, note que

$$\begin{aligned} &\{ \nabla g(p), \nabla Xg(p), \nabla X^2g(p) \} = \\ &= \{ (1, 0, 0), (-0,00001, -0,0500, -4,0 \times 10^6), (-0,0000446, 0,0000555, 1,66 \times 10^7) \} \end{aligned}$$

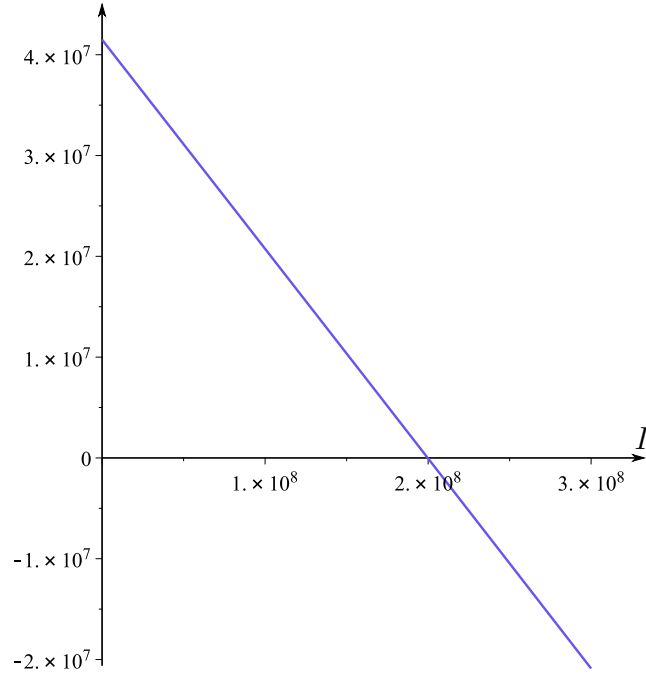
é linearmente independente e $X^3g(10^9, I_0, Q_1(I_0)) = -16685,8 < 0$. \square

Corolário 3.1. *O campo vetorial descontínuo Z_1 tem uma singularidade cúspide-dobra.*

Demonstração. A prova segue das proposições 3.4 e 3.5. \square

Calculamos o campo vetorial deslizante tangencial. Note que para obter o vetor $W(I)$, basta alterar a parametrização da curva de singularidades tangenciais da subseção anterior, obtendo assim $W(I) = (0, Q'_1(I), -1)$. Com isto, temos que

$$\begin{aligned} XW &= X(10^9, I, Q_1(I)) \cdot (0, Q'_1(I), -1) \\ &= Q'_1(I)X_2(10^9, I, Q_1(I)) - X_3(10^9, I, Q_1(I)). \end{aligned}$$

Figura 3.11: Gráfico da função X^2g .

Similarmente,

$$YW = Q'_1(I)Y_2(10^9, I, Q_1(I)) - Y_3(10^9, I, Q_1(I)).$$

Assim, o campo vetorial deslizante tangencial Z_1^T na curva de singularidades tangenciais é dado pela expressão

$$\begin{aligned} Z_1^T(I) &= \left(\frac{YW}{YW - XW} \right) X(10^9, I, Q_1(I)) - \left(\frac{XW}{YW - XW} \right) Y(10^9, I, Q_1(I)) \\ &= (0, X_2(10^9, I, Q_1(I)), Q'_1(I)X_2(10^9, I, Q_1(I))). \end{aligned}$$

Como Q'_1 é uma função diferente de zero, os pontos singulares do campo vetorial deslizante Z_1^T são os zeros de $X_2(10^9, I, Q_1(I))$. Então, para I no intervalo de definição de Q_1 , que é $(0, 1,998 \times 10^8)$, os zeros são $\bar{I} = 6,8355 \times 10^7$ e $\bar{\bar{I}} = 1,7538 \times 10^8$. A segunda coordenada de Z_1^T é positiva para $I \in (0, \bar{I})$, negativa para $I \in (\bar{I}, \bar{\bar{I}})$ e positiva novamente para $I \in (\bar{\bar{I}}, 1,99 \times 10^8)$. Portanto, a singularidade para \bar{I} se comporta como um atrator para o campo vetorial deslizante tangencial Z_1^T , enquanto a singularidade para $\bar{\bar{I}}$ como um repulsor (veja a Figura 3.12).

Podemos observar que as singularidades tangenciais que ocorrem à direita da singularidade cúspide-dobra, ou seja, para $I \in (1,9978 \times 10^8, 1,998 \times 10^8)$, são regulares, uma vez que são dobras invisíveis para o campo vetorial Y , mas são dobras visíveis para X . Então, as trajetórias do campo vetorial deslizante tangencial de uma singularidade tangencial podem escapar para as trajetórias de X . Ou seja, a trajetória de uma singularidade tangencial pode convergir para o equilíbrio do atrator p_1 .

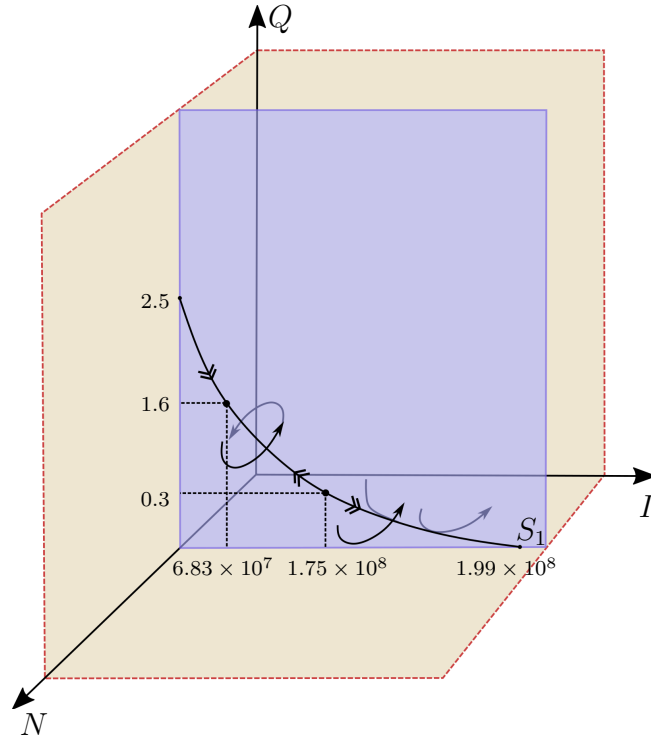


Figura 3.12: A singularidade cúspide-dobra de Z_1 e o campo de vetores deslizante tangencial Z_1^T .

3.4 Uma mudança na estratégia de controle de acordo com o número de células do sistema imunológico

Dando continuidade ao desenvolvido em [18], buscamos analisar agora os efeitos do tratamento considerando o número de células do sistema imunológico como o fator determinante para iniciar ou parar a terapia.

3.4.1 Análise do modelo sem imunoterapia

Considere o campo de vetores suave por partes

$$Z_2(N, I, Q) = \begin{cases} X(N, I, Q), & \text{se } I \leq 10^7, \\ Y(N, I, Q), & \text{se } I \geq 10^7, \end{cases} \quad (3.11)$$

em que X e Y são dados pelas equações (3.5) e (3.6), respectivamente, para $s_\infty = 0$ e $q_\infty = 300$. Neste caso, a variedade de descontinuidade é dada por $S_2 = h^{-1}(0) = \{(N, I, Q) \in \mathbb{R}^3: I = 10^7\}$, com $h(N, I, Q) = I - 10^7$. Além disso, o único equilíbrio real para Z_2 é o atrator p_3 .

Proposição 3.6. *As singularidades tangenciais de X e Y com S_2 são dadas pela curva*

$$Q_2(N) = -\frac{5000000(2900000000000000 + 289999999910N - N^2)}{9999971000000000000 + 99999710000000090N + N^2} \subset S_2 \cap \mathcal{O}^+. \quad (3.12)$$

Demonstração. Temos que $Xh(N, I, Q)$ restrito a $I = 10^7$ tem a expressão

$$Xh(N, 10^7, Q) = X_2|_{I=10^7} = -\frac{N(90 + N)}{1000000(100 + N)} + 10000 \left(29 - \frac{10000000Q}{5000000 + Q} \right).$$

Portanto, $Xh(N, 10^7, Q) = 0$ nos dá $Q = Q_2(N)$ da equação (3.12). Como estamos estudando o caso sem imunoterapia, $X_2 = Y_2$ e, portanto, $Xh(N, I, Q) = Yh(N, I, Q)$. \square

Proposição 3.7. *As singularidades tangenciais da Proposição 3.6 são pontos de dobra invisíveis para o campo vetorial Y . Além disso, existe um ponto cúspide no contato entre X e S_2 .*

Demonstração. Dado $p = (N, 10^7, Q_2(N))$, temos que $Y^2h(p)$ é negativo para $N \in [0, 2,9 \times 10^{11}]$. Além disso, $X^2h(p)$ tem um zero para $N^* = 2,8 \times 10^{11}$, é positivo para $N \in [0, N^*)$ e negativo para $N \in (N^*, 2,9 \times 10^{11}]$. Temos também que

$$\{\nabla h(p), \nabla Xh(p), \nabla X^2h(p)\} =$$

$$= \{(0, 1, 0), (-0,000001, -0,030, -20000), (2,81 \times 10^{-8}, 0,00494, 84900)\}$$

é linearmente independente e $X^3h(p) = -1,76 \times 10^5 < 0$. \square

Portanto, obtemos uma curva Q_2 em $S_2 \cap \mathcal{O}^+$ que intercepta o plano IQ no ponto $(0, 10^7, 14,5)$ e o plano NI no ponto $(2,9 \times 10^{11}, 10^7, 0)$ contendo uma singularidade cúspide-dobra para Z_2 .

Calculemos o campo vetorial deslizante tangencial associado a Z_2 . Para isso, considere o vetor $v = (1, 0, Q'_2(N))$ como vetor tangente da curva de singularidades tangenciais. Assim, temos que

$$W(N) = v \wedge \nabla h$$

$$\Rightarrow W(N) = (1, 0, Q'_2(N)) \wedge (0, 1, 0) = (-Q'_2(N), 0, 1).$$

Portanto, sabemos que

$$\begin{aligned} XW &= X(N, 10^7, Q_2(N)) \cdot (-Q'_2(N), 0, 1) \\ &= -Q'_2(N)X_1(N, 10^7, Q_2(N)) + X_3(N, 10^7, Q_2(N)) \end{aligned}$$

e

$$YW = -Q'_2(N)Y_1(N, 10^7, Q_2(N)) + Y_3(N, 10^7, Q_2(N)).$$

Assim, o campo vetorial deslizante tangencial Z_2^T na curva de singularidades tangenciais é dado pela expressão

$$\begin{aligned} Z_2^T(N) &= \left(\frac{YW}{YW - XW} \right) X(N, 10^7, Q_2(N)) - \left(\frac{XW}{YW - XW} \right) Y(N, 10^7, Q_2(N)) \\ &= (X_1(N, 10^7, Q_2(N)), 0, Q'_2(N)X_1(N, 10^7, Q_2(N))). \end{aligned}$$

O equilíbrio de Z_2^T no intervalo $[0, 2,9 \times 10^{11}]$ da definição de Q_2 são dados em $\bar{N} = 0$ e $\bar{N} = 2,552 \times 10^{11}$. A primeira coordenada de Z_2^T é negativa para $N \in (0, \bar{N})$ e positiva para $N \in (\bar{N}, 2,9 \times 10^{11})$. Portanto, a singularidade para \bar{N} se comporta como um repulsor para o campo vetorial deslizante tangencial Z_2^T (ver Figura 3.13).

As singularidades tangenciais que ocorrem para $N \in (2,8 \times 10^{11}, 2,9 \times 10^{11})$ são regulares, pois são dobras visíveis para X . Assim, as trajetórias do campo vetorial deslizante tangencial de uma singularidade tangencial podem partir para as trajetórias de X . Ou seja, a trajetória de uma singularidade tangencial pode convergir para o equilíbrio do atrator p_3 .

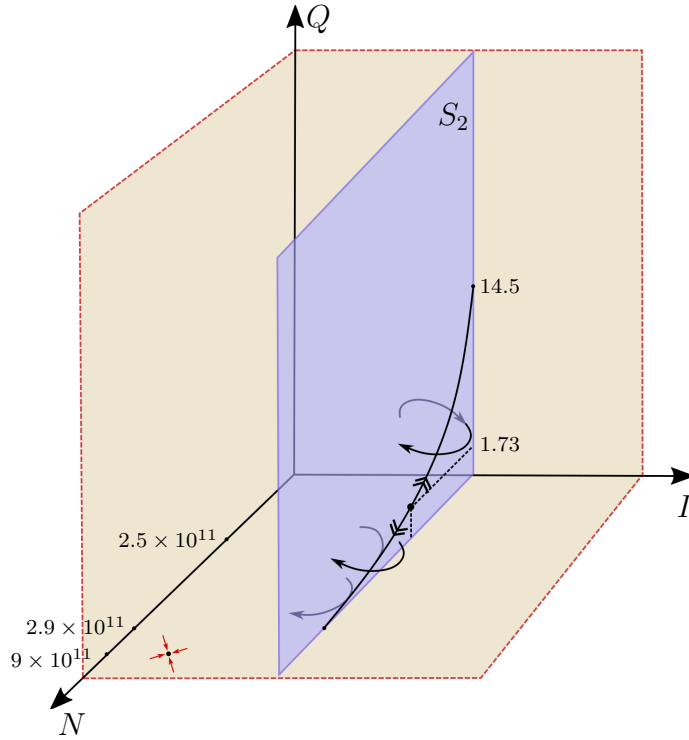


Figura 3.13: Comportamento do campo Z_2 .

3.4.2 Análise do modelo com imunoterapia

Temos agora o sistema

$$Z_3(N, I, Q) = \begin{cases} X(N, I, Q), & \text{se } I \leq 10^7, \\ Y(N, I, Q), & \text{se } I \geq 10^7, \end{cases} \quad (3.13)$$

em que X e Y são dados pelas equações (3.5) e (3.6), respectivamente, para $s_\infty = 4 \times 10^5$ e $q_\infty = 300$. O ponto de equilíbrio do campo de vetores Y é dado por $p_5 = (0, 4,81 \times 10^6, 72,11)$ que é um atrator e um equilíbrio virtual para Z_3 .

O conjunto de singularidades tangenciais de X e de Y é distinto e, portanto, não temos apenas regiões de costura. Na verdade, Z_3 contém uma região de escape. As singularidades tangenciais de X com S_2 são dadas pela curva Q_2 em (3.12) e têm o mesmo comportamento obtido na Proposição 3.6.

Proposição 3.8. *As singularidades tangenciais de Y com S_2 são dadas pela curva*

$$Q_3(N) = -\frac{5000000(6900000000000000 + 689999999910N - N^2)}{9999931000000000000 + 999993100000000090N + N^2} \subset S_2 \cap \mathcal{O}^+. \quad (3.14)$$

Além disso, eles são pontos de dobra invisíveis.

Demonstração. Temos que $Yh(N, I, Q)$ restrito a $I = 10^7$ tem a expressão

$$Yh(N, 10^7, Q) = Y_2|_{I=10^7} = -\frac{N(90 + N)}{1000000(100 + N)} + 10000 \left(69 - \frac{10000000Q}{5000000 + Q} \right).$$

Assim, fazendo $Yh(N, 10^7, Q) = 0$ obtemos $Q = Q_3(N)$, como na equação (3.14). Além disso, $Y^2h(p)$ é negativo para $N \in [0, 6,9 \times 10^{11}]$. \square

A curva Q_2 de singularidades tangenciais de X e Q_3 de singularidades tangenciais de Y não se interceptam no octante \mathcal{O}^+ e definem uma região $R \subset \mathcal{O}^+$ entre elas. Dado $p \in R$, segue-se que $Xh(p) < 0$ e $Yh(p) > 0$. Portanto, concluímos que R é uma região de escape (ver Figura 3.14).

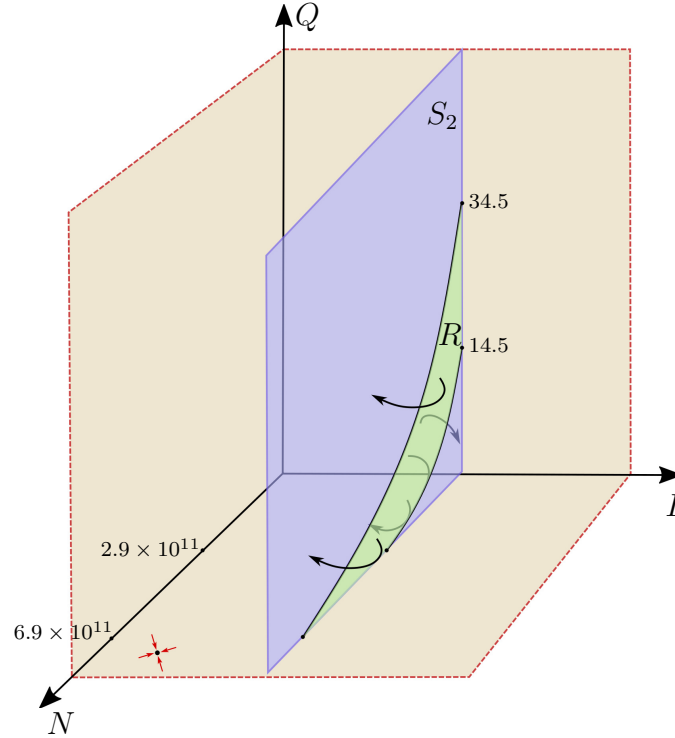


Figura 3.14: Comportamento do campo Z_3 , na região de escape.

Agora calculamos o campo de Filippov, que é definido na região R .

Proposição 3.9. *O campo de Filippov de Z_3 na região de escape R é dado por*

$$Z_3^F(N, Q) = (F_1(N, Q), F_2(N, Q))$$

onde

$$F_1(N, Q) = -\frac{N^2}{10^{14}} + N \left(\frac{19}{2000} - \frac{8Q}{2000 + Q} \right)$$

e

$$F_2(N, Q) = \frac{-1,0875 \times 10^{11} + N^2 A(Q) + 5,41998 \times 10^9 Q - 416Q^2 + NB(Q)}{(100 + N)(5 \times 10^6 + Q)},$$

com $A(Q) = 0,00375 + 7.5 \times 10^{-10}Q$ e $B(Q) = -1,09 \times 10^9 + 5,42 \times 10^7 Q - 4,16Q^2$.

Demonstração. A prova é um simples cálculo da definição de campo de Filippov, visto no Capítulo 1. \square

O campo de Filippov Z_3^F tem dois equilíbrios na região R dados por $(N, Q) = (0, 20,0647)$ e $(N, Q) = (2,65236 \times 10^{11}, 1,71338)$. Por meio da análise da matriz jacobiana do campo vetorial Z_3^F concluímos que o primeiro equilíbrio é um ponto de sela atraindo na variável N e repelindo na variável Q , enquanto o segundo é um equilíbrio repulsor (veja a Figura 3.15).

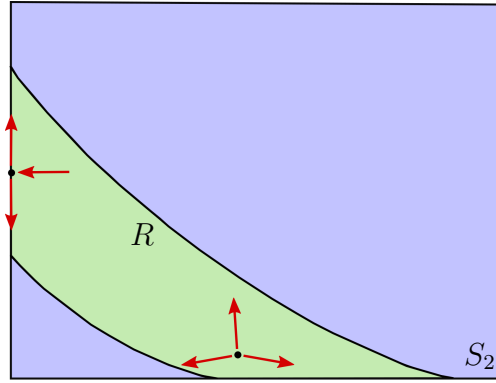


Figura 3.15: Comportamento do campo Z_3^F .

3.5 Análise do modelo com imunoterapia e quimioterapia onde a variedade de descontinuidade é dada por $S_3 = \{Q = Q_\infty\}$

Por fim, vamos considerar a quantidade de agente quimioterápico como fator determinante para se iniciar ou parar o tratamento. Assim, considere o sistema

$$Z_4(N, I, Q) = \begin{cases} Y(N, I, Q), & \text{se } Q \leq Q_\infty, \\ X(N, I, Q), & \text{se } Q \geq Q_\infty, \end{cases} \quad (3.15)$$

em que X e Y são dados pelas equações (3.5) e (3.6), respectivamente, e $j(N, I, Q) = Q - Q_\infty$, em que $S_3 = j^{-1}(0)$ com $Q_\infty > q_\infty/\lambda$.

Note que ambas as derivadas de Lie Xj e Yj são estritamente negativas em S_3 e, portanto, não temos singularidades tangenciais. Como a terceira coordenada dos campos vetoriais X e Y são negativas em S_3 temos apenas uma região de costura. Além disso, o campo vetorial Y tem $p = \left(0, \frac{(s_\infty + s_0)(q_\infty + b\lambda)}{dq_\infty + q_\infty\delta + bd\lambda}, \frac{q_\infty}{\lambda}\right)$ como um equilíbrio no octante \mathcal{O}^+ , que é um equilíbrio real para Z_4 e tem pelo menos dois autovalores negativos para valores positivos dos parâmetros.

No caso em que $s_\infty = 4 \times 10^5$, $q_\infty = 300$, temos que $p = p_5$ dado na subseção 3.4.2, sendo o único equilíbrio de Y no octante \mathcal{O}^+ , e também o único equilíbrio real para Z_4 . É possível também verificar que ele é globalmente assintoticamente estável para Z_4 , uma vez que possui todos seus autovalores negativos (ver Figura 3.16).

Observe que o resultado acima é de extrema importância pois concluímos que o comportamento de pacientes sujeitos a um tratamento quimioimunoterapêutico, com uma estratégia de controle definida sobre a quantidade de agente quimioterápico, tende a estabilidade em $p = p_5$, que é um ponto onde $N = 0$, ou seja, não existe células cancerosas. Isso é um forte indício de que o paciente irá sobreviver a doença.

3.6 Considerações finais

Neste capítulo foi explorada, conjuntamente, a aplicação da quimioterapia e imunoterapia no tratamento da leucemia linfocítica crônica por meio de um modelo de equações diferenciais ordinárias no contexto de Campo de Vetores Suaves por Partes, estudando a transição entre o modelo com e sem quimioterapia e/ou imunoterapia.

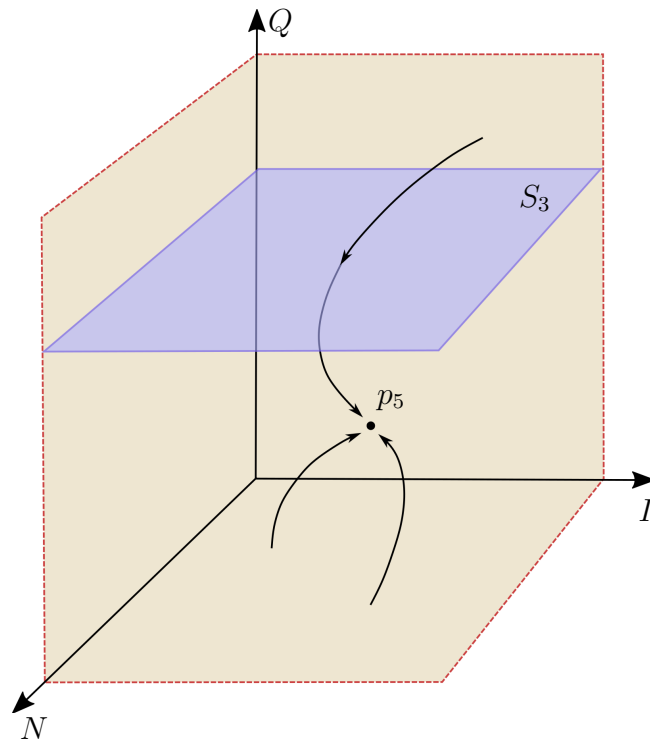


Figura 3.16: Comportamento do campo Z_4 .

Realizou-se uma análise das terapias para verificar seus efeitos de maneiras diversas, e, com isso, observou-se diferentes comportamentos em torno da variedade de descontinuidade, como diversas singularidades tangenciais.

Todavia, a análise qualitativa dessas singularidades não foram aprofundadas. Um exemplo disso, é o fato de que poderíamos estudar sua estabilidade. Importante mencionar, inclusive, que algumas já foram estudadas na literatura (ver [26, 27] para a singularidade cúspide).

Referências

- [1] VÈRGUES, M. *Regularização e Análise Qualitativa de Modelos da Teoria do Controle*. Dissertação (Mestrado) — UNICAMP, 2003.
- [2] VISIK, S. M. Vector fields in the neighborhood of the boundary of a manifold. *Vestnik Moskov. Univ. Ser. I Mat. Meh.*, v. 27, n. 1, p. 21–28, 1972. ISSN 0201-7385.
- [3] TEIXEIRA, M. A.; GOMIDE, O. M. L. Generic singularities of 3D piecewise smooth dynamical systems. In: *Advances in mathematics and applications*. Springer, 2018. p. 371–402.
- [4] MÉDICOS SEM FRONTEIRAS. *HIV*. 2021. [Acessado 12-Julho-2021]. Disponível em: <<https://www.msf.org.br/o-que-fazemos/atividades-medicas/hiv aids>>.
- [5] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *HIV*. 2021. [Acessado 12-Julho-2021]. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/hiv-aids>>.
- [6] VICENTIN, D. C.; MANCERA, P. F. A.; CARVALHO, T.; GONÇALVES, L. F. Mathematical model of an antiretroviral therapy to HIV via Filippov theory. *Appl. Math. Comput.*, v. 387, p. 125179, 12, 2020. ISSN 0096-3003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.amc.2020.125179>>.
- [7] TANG, B.; XIAO, Y.; CHEKE, R. A.; WANG, N. Piecewise virus-immune dynamic model with HIV-1 RNA-guided therapy. *J. Theoret. Biol.*, v. 377, p. 36–46, 2015. ISSN 0022-5193. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2015.03.040>>.
- [8] TANG, S.; XIAO, Y.; WANG, N.; WU, H. Piecewise HIV virus dynamic model with CD4⁺ T cell count-guided therapy: I. *J. Theoret. Biol.*, v. 308, p. 123–134, 2012. ISSN 0022-5193. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.05.022>>.
- [9] NOWAK, M. A.; MAY, R. M. *Virus dynamics*. Oxford University Press, Oxford, 2000. xii+237 p. Mathematical principles of immunology and virology. ISBN 0-19-850418-7.
- [10] PERELSON, A. S.; NELSON, P. W. Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. *SIAM Rev.*, v. 41, n. 1, p. 3–44, 1999. ISSN 0036-1445. Disponível em: <<https://doi.org/10.1137/S0036144598335107>>.
- [11] ANANWORANICH, J.; GAYET-AGERON, A.; BRAZ, M. L. CD4 guided scheduled treatment interruption compared to continuous therapy: Results of the stacato trial. *The Lancet*, v. 368, n. 9534, p. 459–465, 2006. ISSN 0140-6736. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69153-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69153-8)>.

- [12] INCA. *O que é câncer?* 2020. [Acessado 16-Agosto-2021]. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>.
- [13] MUKHERJEE, S. *The emperor of all maladies: a biography of cancer*. Scribner Book Company, New York, 2011.
- [14] MSD MANUALS. *Chronic Lymphocytic Leukemia*. 2020. [Acessado 16-Agosto-2021]. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/leukemias/chronic-lymphocytic-leukemia-cll>>.
- [15] TAM, C.; KEATING, M. Chemoimmunotherapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 7, n. 9, p. 521–532, 2010. ISSN 1759-4782. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.101>>.
- [16] HOSPITAL ALBERT EINSTEIN. *Quimioterapia*. 2021. [Acessado 16-Agosto-2021]. Disponível em: <<https://www.einstein.br/especialidades/oncologia/exames-tratamentos/quimioterapia>>.
- [17] WIERDA, W. G.; O'BRIEN, S. Immunotherapy of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Review of Anticancer Therapy*, v. 1, n. 1, p. 73–83, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1586/14737140.1.1.73>>.
- [18] RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A.; CARVALHO, T.; GONÇALVES, L. F. Sliding mode control in a mathematical model to chemoimmunotherapy: the occurrence of typical singularities. *Appl. Math. Comput.*, v. 387, p. 124782, 19, 2020. ISSN 0096-3003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.amc.2019.124782>>.
- [19] RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A.; CARVALHO, T.; GONÇALVES, L. F. A mathematical model for chemoimmunotherapy of chronic lymphocytic leukemia. *Appl. Math. Comput.*, v. 349, p. 118–133, 2019. ISSN 0096-3003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.amc.2018.12.008>>.
- [20] DE PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. *Journal of Theoretical Medicine*, v. 3, n. 2, p. 79–100, 2001. ISSN 1027-3662. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10273660108833067>>.
- [21] LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; ZIEGLER, A.; BIEGER, D. *Color Atlas of Pharmacology*. Thieme Stuttgart, New York, 2000.
- [22] SPRATT, J.; MEYER, J.; SPRATT, J. Rates of growth of human neoplasms: part II. *Journal of Surgical Oncology*, v. 61, n. 1, p. 68–83, 2001. ISSN 1096-9098. Disponível em: <[https://doi.org/10.1002/1096-9098\(199601\)61:1<68::AID-JSO2930610102>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1096-9098(199601)61:1<68::AID-JSO2930610102>3.0.CO;2-E)>.
- [23] WEINBERG, R. *The biology of cancer*. Garland Science, New York, 2006.
- [24] DORR, R.; HOFF, D. V. *Cancer Chemotherapy Handbook*. Appleton & Lange, Norwalk, 1994.
- [25] CRISTIANO, R.; CARVALHO, T.; TONON, D. J.; PAGANO, D. J. Hopf and homoclinic bifurcations on the sliding vector field of switching systems in \mathbb{R}^3 : a case study in power electronics. *Phys. D*, v. 347, p. 12–20, 2017. ISSN 0167-2789. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.physd.2017.02.005>>.

- [26] CARVALHO, T.; TEIXEIRA, M. A.; TONON, D. J. Asymptotic stability and bifurcations of 3D piecewise smooth vector fields. *Z. Angew. Math. Phys.*, v. 67, n. 2, p. Art. 31, 14, 2016. ISSN 0044-2275. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00033-015-0603-1>>.
- [27] CARVALHO, T.; TEIXEIRA, M. A. Basin of attraction of a cusp-fold singularity in 3D piecewise smooth vector fields. *J. Math. Anal. Appl.*, v. 418, n. 1, p. 11-30, 2014. ISSN 0022-247X. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jmaa.2014.03.093>>.