Comportamento Caótico em Sistemas Dinâmicos e Aplicação no Estudo da Evolução de Tumores de Câncer

Marluci Cristina Galindo
Orientadora: Profa. Dra. Cristiane Nespoli Morelato França

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP
Faculdade de Ciências e Tecnologia - FCT

Presidente Prudente, Março de 2012

Comportamento Caótico em Sistemas Dinâmicos e Aplicação no Estudo da Evolução de Tumores de Câncer

Marluci Cristina Galindo
Orientadora: Profa. Dra. Cristiane Néspoli Morelato França

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP
Faculdade de Ciências e Tecnologia - FCT

Dissertação submetida ao Programa de Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional da Faculdade de Ciências e Tecnologia da UNESP como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Matemática Aplicada e Computacional.

Presidente Prudente, Março de 2012

Galindo, Marluci Cristina.
G156c Comportamento Caótico em Sistemas Dinâmicos e Aplicação no Estudo da Evolução de Tumores de Câncer / Marluci Cristina Galindo. - Presidente Prudente : [s.n], 2012
xi, 79 f. : il.

Orientador: Cristiane Nespoli Morelato França
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologia
Inclui bibliografia

1. Modelos matemáticos de câncer. 2. Bifurcação de Hopf. 3. Caos. I. França, Cristiane Nespoli Morelato. II. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências e Tecnologia. III. Comportamento Caótico em Sistemas Dinâmicos e Aplicação no Estudo da Evolução de Tumores de Câncer.

Ficha Catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação – UNESP, Câmpus de Presidente Prudente.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Presidente Prudente

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. CRISTIANE NESPOLI MORELATO FRANÇA
ORIENTADORA

Prof. Dr. MARCELO MESSIAS
FCT/UNESP

Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA
UNESP/Botucatu

MARLUCI CRISTINA GALINDO

PRESIDENTE PRUDENTE (SP), 29 DE MARÇO DE 2012.

RESULTADO: Aprovado

Faculdade de Ciências e Tecnologia
Seção Técnica de Pós-Graduação
Rua Roberto Simonsen, 305 CEP 19060-900 Presidente Prudente SP
Tel 18 3229-5318 fax 18 3223-4519 posgrad@fct.unesp.br

Dedico esta dissertação aos meus pais,
cujo exemplo de honestidade e amor
tem sido norteador para a minha vida.

Agradecimentos

Agradeço imensamente a Deus por tudo e por todos que passaram pelo meu caminho, sei que as dificuldades que enfrentei me fortaleceram e se fizeram necessárias, para que eu chegasse até aqui e vencesse mais esta etapa.

Agradeço a todas as pessoas que me incentivaram e me apoiaram ao longo da realização deste trabalho.

A minha família, em especial à minha mãe Valdete, ao meu pai Antônio, aos meus irmãos Márcio e Solange, e cunhada Josi, por todo amor, compreensão e incentivo, que possibilitaram com que eu chegasse até aqui.

Ao meu namorado e amigo Matheus, por todo o companherismo, paciência e amor. E por me apoiar e me incentivar sempre.

A todos os meus amigos, em especial à minha amiga Elaine, por sua amizade, e por compartilhar de todas as minhas alegrias e dificuldades, desde a época de graduação.

A todos os meus professores de graduação e mestrado, em especial, a minha orientadora, professora Cristiane Nespoli e ao professor Marcelo Messias, pela competência, paciência, apoio e dedicação.

Aos meus amigos de mestrado, a primeira turma do mestrado em Matemática Aplicada e Computacional da FCT: Diego, Danilo (em memória), Marilaine, Marluce, Tamiris e Vanderléa, por todos os momentos que passamos juntos, que de forma direta me ajudaram muito e contribuiram para o meu crescimento.

A PROPG-UNESP pelo suporte financeiro.

"A persistência é o caminho do êxito."
Charles Chaplin

Resumo

A incidência de casos de câncer é cada vez maior em todo o mundo (ver INCA [22]), motivo pelo qual torna-se importante o estudo de modelos matemáticos capazes de descrever o crescimento e desenvolvimento de tumores. Diante disso propomos o estudo, do ponto de vista da teoria qualitativa e bifurcações das equações diferenciais ordinárias, de dois modelos tridimensionais, que descrevem o crescimento de tumores de câncer. O primeiro deles trata de um caso hetereogêneo, onde a população de células saudáveis compete pelos recursos disponíveis com duas populações de células tumorais: células tumorais sensíveis e células tumorais resistentes a algum tipo de quimioterápico. Através do estudo da estabilidade local dos equilíbrios do sistema, observamos que se o parâmetro f que representa os efeitos negativos que as células tumorais exercem sobre as células saudáveis for menor que 10^{-5}, as células saudáveis e células tumorais resistentes poderão coexistir. Este resultado indica, biologicamente, que para valores de f menores que 10^{-5}, o paciente poderá conviver com a doença, até que se reinicie o tratamento em busca da cura. O segundo modelo descreve a interação entre células saudáveis (hospedeiras), células tumorais e células efetoras do sistema imunológico. Fazemos uma análise das bifurcações que ocorrem com as soluções do sistema que descreve o modelo, variando-se dois, dos oito parâmetros de controle envolvidos. Através da análise linear da estabilidade local dos pontos de equilíbrio, utilizando o Teorema de Hopf e a condição de estabilidade de Routh-Hurwitz, mostramos que o sistema apresenta uma bifurcação de Hopf supercrítica. Esta bifurcação é comprovada pelo cálculo do primeiro coeficiente de Lyapunov, que leva ao surgimento de um ciclo limite estável que representa a coexistência das células tumorais, saudáveis e imunes. Ao estudarmos a continuação deste ciclo limite, aumentando o valor do parâmetro desde o valor para o qual a bifurcação de Hopf ocorre, verificamos, numericamente, a ocorrência de uma cascata de duplicação de períodos que, no limite, leva à formação de um atrator estranho e a consequente dinâmica caótica do sistema. Supomos aqui, que esta duplicação de períodos e a consequente formação do atrator caótico descrevem o crescimento do tumor e o comportamento desordenado da doença.

Palavras-chave: Modelos matemáticos de câncer, bifurcação de Hopf, caos.

Abstract

Chaotic behavior in dynamical systems and application in the study of the evolution of cancer tumors

The increasing incidence of cancer throughout the world becomes important the study of mathematical models able to describe the development and growth of tumors. Here, from the point of view of the qualitative theory and bifurcations of ordinary differential equations, we propose the study of two three-dimensional models describing the growth of cancer tumors. The first is a heterogeneous case, where the population of healthy cells competes for resources with two populations of tumor cells, tumor cells sensitive and resistant tumor cells, to some kind of chemotherapy. Based on the local stability study of the equilibrium points of system we show that healthy cells and resistant tumor cells may coexist, if the parameter f which represents the negative effects that tumor cells exert on the healthy cells is less than 10^{-5}. From a biological point of view this result suggests that for values of f smaller than 10^{-5}, the patient can effectively live with the disease until a new treatment is indicated. The second model describes the interaction among healthy cells (host), tumor cells and effector cells of the immune system. For this case we propose a bifurcation analysis varying two of the eight parameters involved. Through the linear analysis of local stability of equilibrium points, using the Routh-Hurwitz stability condition, we obtain a supercritical Hopf bifurcation for the system. This fact is confirmed by the first Lyapunov coefficient calculous which leads to a stable limit cycle appearance, representing the coexistence of tumor cells and immune healthy. By increasing the parameter value from the value for which the Hopf bifurcation occurs, we find numerically the occurrence of a period-doubling cascade that leads to a strange attractor creation and consequent chaotic dynamics of the system. We suppose here the periods doubling and subsequent formation of chaotic attractor describe the tumor growth and the disorderly behavior of the disease.

Keywords: Mathematical models of cancer, Hopf bifurcation, chaos.

Lista de Figuras

2.1 Dimensões do tumor. Extraído de Rodrigues [41]. 6

2.2 Angiogênese tumoral. Extraído de D.S. Rodrigues (2010). 8

3.1 Diagrama de bifurcação - Bifurcação sela-nó. 21

3.2 Diagrama de bifurcação - Bifurcação transcrítica. 22

3.3 Diagrama de bifurcação forquilha em $(x, a) = (0, 0)$. (a) Bifurcação supercrítica de forquilha. (b) Bifurcação subcrítica de forquilha. 23

3.4 Bifurcação de Hopf supercrítica. 26

3.5 Bifurcação de Hopf subcrítica. 26

3.6 Bifurcação "flip": Um ponto fixo estável sofre uma bifurcação de Hopf e em seguida uma duplicação de período, resultando em uma órbita de período $2T$ (faixa de Möbius). 42

3.7 Iteradas assintóticas do mapa logistico. (a) O mapa logistico apresenta uma cascata "flip" com duplicações de período para $\mu = 3.5699456$. (b) O mapa logístico apresenta comportamento caótico para $\mu > 3.5699456$. 44

3.8 Diagrama esquemático da cascata "flip" para o mapa logístico. 45

4.1 Retratos de fase do sistema (4.10). (a) Retrato de fase tridimensional. Tempo de integração: $[0, 400]$. (b) Retrato de fase no plano xz, que é invariante pelo fluxo. Tempo de integração: $[-50, 52]$. 54

4.2 Retrato de fase do sistema (4.14) próximo ao equilíbrio G, com as condições iniciais: $(0.1325, 0.66, 0.19)$. (a) G é uma espiral estável para $a = 0.6$. Tempo de integração: $[0, 300]$. (b) G é uma espiral fracamente estável para $a = 0.71$. Tempo de integração: $[0, 3000]$. 61

4.3 Retrato de fase do sistema (4.14) próximo ao equilíbrio G, com condições iniciais: $(0.1325, 0.66, 0.19)$. (a) G é uma espiral instável para $a = 0.8$. Tempo de integração: $[50, 500]$. (b) Ciclo limite criado com a bifurcação de Hopf que ocorre quando a passa pelo valor crítico $a = 0.7174557425$. Tempo de integração: $[450, 500]$. 62

4.4 Órbita periódica de período T, criada pela bifurcação de Hopf que ocorre no equilíbrio G. (a) Ciclo limite para o sistema (4.14), quando $a = 0.9$. Tempo de integração: $[1500, 1600]$. Condições Iniciais: $(0.1325, 0.6687, 0.19)$, $(0.13, 0.6, 0.2)$. (b) Comportamento periódico da coordenada $x(t)$ da solução em (a). Órbita de período T, para $a = 0.9$. Tempo de integração: $[1500, 1600]$. Condições iniciais: $(0.1325, 0.6687, 0.2)$. 63
4.5 Bifurcação de duplicação de período ocorrida com a solução periódica criada pela bifurcação de Hopf no equilíbrio G. (a) Bifurcação de duplicação de período $2T$, quando $a = 0.93$. Tempo de integração: $[1500, 1600]$. Condições Iniciais: $(0.1325, 0.6687, 0.19)$, $(0.13, 0.6, 0.2)$. (b) Comportamento periódico da coordenada $x(t)$ da solução em (a). Órbita de período $2T$, para $a = 0.93$. Tempo de integração: $[1500, 1600]$. Condições iniciais: $(0.1325, 0.6687, 0.2)$. 63
4.6 (a) Bifurcação de duplicação de período $4T$, quando $a = 0.948$. Tempo de integração: $[1500, 1600]$. Condições Iniciais: $(0.1325, 0.6687, 0.19)$, $(0.13, 0.6, 0.2)$. (b) Comportamento periódico da coordenada $x(t)$ da solução em (a). Órbita de período $4T$, para $a = 0.948$. Tempo de integração: $[1500, 1600]$. Condições iniciais: $(0.1325, 0.6687, 0.2)$. 64
4.7 Atrator caótico resultante da duplicação de período, com condições iniciais: $(0.1325, 0.6687, 0.19)$, $(0.13, 0.6, 0.2)$. (a) Atrator caótico para o sistema (4.14), com $a = 0.99$. Tempo de integração: $[0, 1850]$.(b) Dependência sensível às condições iniciais. Duas soluções muito próximas divergem exponencialmente no tempo, quando $a = 0.99$. Tempo de integração: $[800, 1550]$. 64
4.8 Diagrama de Bifurcação para o sistema (4.14). Da esquerda para direita temos bifurcações de período-2^k, conforme o valor de a aumenta, ocorrem sucessivas bifurcações, culminando em caos. 65

Lista de Tabelas

4.1 Parâmetros usados na construção dos retratos de fase do sistema (4.10). 54

Conteúdo

Resumo **v**

1 Introdução e Revisão Bibliográfica **1**

2 Conceitos sobre Biologia Tumoral **5**
2.1 Câncer: Uma Visão Geral 5
2.2 Sistema Imunológico e Imunologia Tumoral 8
2.3 Algumas formas de Tratamento 10

3 Fundamentos da Teoria Qualitativa das EDO's **13**
3.1 Sistemas Autônomos Não-Lineares 13
3.2 Atratores e Bifurcações 18
3.2.1 Bifurcação sela-nó 21
3.2.2 Bifurcação Transcrítica 22
3.2.3 Bifurcação de Forquilha (*Pitchfork*) 23
3.2.4 Bifurcação de Hopf 24
3.2.5 Bifurcação de duplicação de período ("flip") 41
3.3 Introdução a Teoria do Caos 42
3.3.1 Expoentes de Lyapunov 43
3.3.2 Cenário de Feigenbaum via Duplicação de Período 44

4 Análise de Modelos Matemáticos de Câncer **47**
4.1 Modelos Matemáticos em Crescimento de Tumores via Equações Diferenciais 48
4.1.1 Crescimento de tumores sólidos homogêneos 48
4.2 Análise qualitativa de um modelo de câncer 49
4.2.1 Modelo Matemático de Câncer 51
4.2.2 Pontos de Equilíbrio e Análise de Estabilidade 52
4.2.3 Considerações acerca do modelo 55
4.3 Modelo de Câncer: Bifurcação de Hopf e Dinâmica Caótica 55
4.3.1 Estabilidade Linear 57
4.3.2 Dinâmica Caótica 62
4.3.3 Considerações acerca do modelo 65

5 Considerações Finais **67**

A Cálculo do primeiro coeficiente de Lyapunov (sistema (4.14)) **72**

B Diagrama de bifurcação do sistema (4.14) **76**

Capítulo

1

Introdução e Revisão Bibliográfica

Há algumas décadas atrás, a Matemática desempenhava um papel modesto no estudo das chamadas Biociências. Entretanto, atualmente uma grande variedade de métodos matemáticos vem sendo empregada com sucesso no estudo de problemas provenientes da Biologia e Medicina. Praticamente, todo procedimento matemático útil à Física, Química, Engenharia e Economia, tem encontrado também importantes aplicações nas Biociências, o que deu origem ao termo Biomatemática, que sintetiza as aplicações da Matemática no estudo de problemas biológicos.

As equações diferenciais como sistemas dinâmicos são utilizadas no estudo qualitativo e quantitativo de vários fenômenos abordados na Biomatemática, como a dinâmica populacional, relacionada a problemas de crescimento e decrescimento populacional e a interação entre espécies de seres vivos, a propagação de infecções e epidemias, o ritmo da frequência cardíaca e mais recentemente, em modelos de câncer, que é nosso objeto de estudo neste trabalho.

O estudo de modelos de câncer destaca-se por sua importância na Medicina e também para a sociedade, já que é cada vez maior a incidência da doença em todo o mundo. A maior taxa de diagnósticos de câncer no mundo se concentra na América do Norte, seguida pela Europa Ocidental, Austrália e Nova Zelândia, conforme indicam Araujo & McElwain [1]. Em 1994, na Grã-Bretanha, havia a expectativa de que uma em cada três pessoas desenvolveria algum tipo de câncer durante sua vida, com um provável aumento de um em cada dois até 2010. Na Austrália, em 1999, a taxa de incidência envolvia um em cada três homens e uma em cada quatro mulheres nos primeiros 75 anos de sua vida. No Brasil, por sua vez, foram previstos 489.270 novos casos de câncer em 2010, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer [24], estimativas estas válidas também para 2011. Os tipos mais incidentes, com exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, são os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada para a América Latina. As estimativas para o ano de 2012 serão válidas também para o ano de 2013 e apontam a ocorrência de aproximadamente 518.510 casos novos de câncer, incluindo os casos de pele

não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país.

Diante da gravidade desta doença e do apelo social que representam, várias pesquisas vêm sendo desenvolvidas nos últimos anos, no intuito de compreender o desenvolvimento do câncer, buscando obter-se tratamentos eficazes no seu combate. Contudo, Araujo & McElwain [1] observam que este estudo não representa algo novo. Egípcios do Novo Reino, há mais de 3500 anos atrás, foram os primeiros a realizarem estudos sobre o câncer, sendo capazes de fazer um diagnóstico correto e realizarem terapias contra a doença.

Muito embora seja crescente o número de pesquisas nesta área, Araujo e McElwain [1] destacam a existência de uma lacuna na compreensão do crescimento e invasão do tumor, a qual exige uma intensa e estreita colaboração nas investigações, entre matemáticos e experimentalistas. A utilização de modelos matemáticos que descrevem diferentes aspectos do crescimento de tumores sólidos, evita a experimentação excessiva, e permite que se ganhe mais tempo para que se possa controlar o desenvolvimento dos tumores. Portanto, experimentalistas e médicos estão se tornando cada vez mais conscientes do papel que a modelagem matemática vem desempenhando nesta área.

As primeiras contribuições matemáticas para o estudo de tumores sólidos tiveram início com o estudo do crescimento de tumores avasculares, onde o tumor consome os nutrientes essenciais, tais como, oxigênio ou glicose, basicamente por difusão[1]. Neste sentido destacam-se os trabalhos desenvolvidos por Hill [16], onde uma série de processos fisiológicos importantes foram estudados utilizando abordagens matemáticas. A partir daí deu-se o primeiro passo em direção à construção de modelos de tumores vascularizados, ou seja, tumores onde novos vasos capilares começam a crescer proporcionando o abastecimento de nutrientes, caracterizando a angiogênese tumoral.

Tumores avasculares não possuem vasos sanguíneos, tornando-se um pouco menos complexos que os tumores vasculares. Thomlinson & Gray [43] propuseram um modelo considerando que os tumores avasculares constituem centros de necrose rodeados por células tumorais intactas que aparecem como anéis. No entanto, foi Burton [3] que desenvolveu um modelo de difusão, analisando a distribuição de oxigênio em um tumor esférico, onde pôde observar que a curva de crescimento do modelo assemelha-se à curva obtida pela expressão gompertziana. Os primeiros trabalhos desenvolvidos sobre o crescimento de tumores vascularizados foram desenvolvidos por Folkman et al. [9] e, posteriormente, por Glass [14]. Folkman et al. [9] trabalharam com dados experimentais, constatando que tumores não vascularizados não poderiam crescer além de um diâmetro de dois a três milímetros, comprovando que a angiôgenese tem um papel fundamental no sentido de proporcionar o crescimento contínuo de tumores. Por sua vez, Glass [14] desenvolveu modelos que procuravam inibir a angiogênese, inibindo assim o desenvolvimento do tumor.

O processo pelo qual o câncer se espalha em regiões distintas no organismo é denominado metástase. Liotta et al. [29] desenvolveram um modelo experimental que incluia este processo metástico. Vários trabalhos matemáticos foram publicados a partir deste estudo. Trabalhos mais recentes como os desenvolvidos por Orme & Chaplain [34], mostraram as interações entre as células tumorais e vasos capilares com mais detalhes, produzindo um modelo um pouco mais complicado usando equações diferenciais parciais.

[1]Fenômeno de transporte de matéria onde um soluto é transportado devido aos movimentos das moléculas de um fluido (líquido ou gás).

Uma abordagem diferente das anteriores foi realizada por Gatenby [11] - [13], em que se utiliza modelos de ecologia populacional, baseados em sistemas de equações diferenciais ordinárias, para descrever as interações entre as células saudáveis e tumorais, considerando haver competição por nutrientes e oxigênio entre as mesmas.

Depois dos trabalhos de Gatenby, vários estudos sobre o crescimento de tumores de câncer foram baseados em modelos de interação de espécies, conforme proposto nos conhecidos modelos do tipo Lotka-Volterra: modelos de competição de espécies, modelos predador-presa ou ambos. No primeiro deles as células tumorais competem com as células normais pelos recursos disponíveis, no segundo, as mesmas competem como predador-presa, ou ainda se adicionarmos as células do sistema imunológico, estas podem competir como predador-presa com as células tumorais, enquanto as células normais continuam à competir com as tumorais pelos recursos disponíveis.

Neste trabalho apresentamos dois modelos tridimensionais de câncer baseados também em interações de espécies. No primeiro deles a população de células saúdaveis compete com duas populações de células tumorais, as células tumorais sensíveis e as células tumorais resistente a um tipo de quimioterápico. Por sua vez, o segundo modelo contempla as interações entre as células saudáveis, células tumorais e células do sistema imunológico. A análise de ambos os modelos é feita através da teoria qualitativa das equações diferenciais ordinárias, sendo que no primeiro modelo encontramos valores de parâmetros que permitem a coexistência entre as células saudáveis e células tumorais resistentes. Já o segundo modelo apresenta comportamento caótico em suas soluções. Procuramos compreender o significado destes resultados do ponto de vista biológico, possibilitando que os mesmos possam descrever a realidade e, assim, contribuir para um melhor entendimento acerca do desenvolvimento da doença.

Ressaltamos que as interpretações biológicas feitas aqui, não são comprovadas experimentalmente, logo, tratam-se de conjecturas formuladas a partir dos resultados encontrados matematicamente.

Para expor os assuntos aqui tratados, esta dissertação encontra-se organizada como segue:

- No Capítulo 2 são apresentados conceitos sobre o câncer e algumas formas de tratamento da doença;

- No Capítulo 3 são apresentados parte da teoria qualitativa e das bifurcações das equações diferenciais ordinárias, juntamente com conceitos relacionados à teoria do caos. Ao tratarmos das bifurcações, daremos uma ênfase maior para a bifurcação de Hopf, tendo em vista a ocorrência de tal bifurcação em um dos modelos estudados.

- No Capítulo 4 são apresentados modelos de crescimento de tumores sólidos via equações diferenciais ordinárias, considerando apenas as células tumorais e, posteriormente, são apresentados modelos descritos por sistemas de equações que descrevem a interação entre as populações de células normais, tumorais e imunes do corpo humano em um ambiente local. A análise dos modelos é efetuada usando a teoria qualitativa das equações diferenciais ordinárias, juntamente com simulações computacionais com os *softwares Maple* e *Matlab*, verificando se os resultados obtidos

se aproximam da realidade.

- No Capítulo 5 são apresentadas algumas considerações finais sobre o estudo desenvolvido. Posteriormente são apresentadas as referênciais bibliográficas utilizadas no presente trabalho. E por fim, nos Apêndices A e B, são apresentados algumas das simulações numéricas e cálculos computacionais realizados.

Capítulo

2

Conceitos sobre Biologia Tumoral

Neste capítulo apresentamos uma visão geral sobre o câncer e seu desenvolvimento, considerando células do tecido normal, células tumorais e células do sistema imunológico. Descrevemos parte da biologia tumoral, buscando entender o desenvolvimento da doença e algumas de suas formas de tratamento. O exposto aqui, nos permite entender os aspectos biológicos envolvidos na modelagem de crescimento de tumores de câncer.

2.1 Câncer: Uma Visão Geral

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças caracterizado pelo crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. As causas do câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. As causas externas estão relacionadas com o meio, enquanto as internas estão relacionadas com o genotipo do indivíduo (ver INCA [22]). Quanto ao processo biológico relacionado ao desenvolvimento do câncer, é sabido que o corpo humano é todo formado por células que se organizam em tecidos e órgãos. As células normais se dividem, amadurecem e morrem, renovando-se a cada ciclo. O câncer se desenvolve quando células anormais deixam de seguir esse processo natural, sofrendo mutação que pode provocar danos em um ou mais genes de uma única célula. Quando danificada, a célula se divide descontroladamente e produz novas células anormais. Se falham, os sistemas de reparo e imunológico, na tarefa de destruir e limitar essas células anormais, as novas vão se tornando cada vez mais anormais, eventualmente produzindo células cancerosas (ver INCA [19]), que por sua vez se dividem mais rapidamente que as células normais, gerando assim um crescimento desordenado. Com o passar do tempo as células cancerosas podem acumular-se formando uma massa tecidual chamada tumor, sendo que à medida que ocorrem mais divisões das células tumorais o tempo de duplicação da massa tumoral diminui, causando a inibição do crescimento do tumor. Este processo pode levar anos, o que faz com que várias pessoas convivam, muitas vezes sem saber, com a doença. Além disso, de acordo com Otake et al. [35], as células tumorais ultrapassam os limites dos tecidos de origem, adquirem capacidade de modificar

o ambiente que os cerca, migrando pelos diversos tecidos do corpo, podendo estabelecer novos tumores (este processo é denominado metástase) ao se fixarem em locais distantes do ponto de origem. "A capacidade de invadir os tecidos vizinhos e de formar metástases é responsável, em última análise, pela morte de dois a cada três pacientes com diagnóstico de câncer"(Otake et al. [35]).

Quanto ao tamanho do tumor, sabe-se que ele é clinicamente detectável quando possui cerca de 1 grama, e geralmente letal, quando atinge cerca de 1 quilograma, sendo que 1 quilograma corresponde 10^{12} células. Isto pode ser observado através da Figura 2.1:

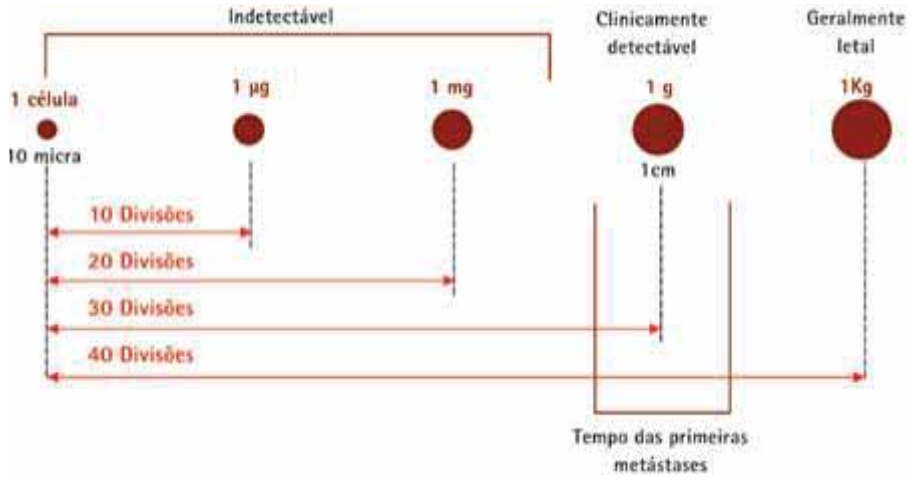


Figura 2.1: Dimensões do tumor. Extraído de Rodrigues [41].

Para melhor entendermos a biologia do câncer e os mecanismos envolvidos, utilizaremos alguns conceitos fundamentais, alguns deles extraídos de Weinberg [44], conforme segue.

Neoplasias: caracterizadas pelo crescimento celular descontrolado, ou seja, uma proliferação anormal do tecido, que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo, podendo ser benigna ou maligna.

Tumor: aumento do volume dos tecidos (acúmulo de células).

Tumor benigno: massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente, onde as células mutantes permanecem contidas dentro de um único local, com uma fronteira de células normais bem definida, constituindo, raramente, risco de morte.

Tumor maligno: massa localizada de células que se multiplicam de maneira descontrolada e agressiva, sendo que as células mutantes se misturam com as células normais, constituindo o câncer.

Metástase: formação de um novo tumor a partir de outro, fazendo com que as células tumorais invadam tecidos e órgãos vizinhos ou distantes.

Células endoteliais: células que constituem o interior dos vasos sanguíneos.

Antígeno: substância estranha reconhecida e marcada pelo sistema imune do organismo para ser destruída.

Lise tumoral: caracterizada pela destruição maciça de células malignas e consequente liberação do seu conteúdo no espaço extracelular.

Leucócitos: células produzidas na medula óssea e presentes no sangue, linfa, órgãos linfóides e vários tecidos conjuntivos. Têm a função de combater microorganismos causadores de doenças por meio de sua captura ou da produção de anticorpos. São divididos em três classes: granulados, linfócitos e monócitos. Os principais tipos de linfócitos são:

- Linfócitos B: células B produzem anticorpos que se ligam ao patógeno para sua posterior destruição. Células B apresentam memória imunológica.
- Linfócitos T auxiliares: coordenam a resposta imune.
- Linfócitos T citotóxicos: possuem receptores específicos para um único patógeno. São capazes de destruir células infectadas quando apresentadas por outras células específicas (APC's).
- Linfócitos natural killers ou NK: não possuem receptores específicos para um patógeno, e sim para classes de patógenos diversos. Também são capazes de destruir células infectadas ou células tumorais.

Angiôgenese: processo de crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos pré-existentes e quando associada a tumores é chamada de angiogênese tumoral. Como trata-se de um conceito de extrema importância para dinâmica tumoral, a seguir apresentamos mais detalhes sobre este processo.

É a angiogênese que dá suporte para o crescimento do tumor através dos vasos sanguíneos que levam nutrientes que o alimentam. A angiogênese não está envolvida apenas em processos maléficos ao organismo, podemos encontrá-la em outros processos fisiológicos, como por exemplo, no crescimento normal dos tecidos, no processo de cicatrização e na embriogênese. Segundo Rodrigues [41], estudos mostram que crescimento tumoral invasivo e metástase não ocorrem sem angiogênese. No processo angiogênico a proliferação das células endoteliais é alterada e o tumor vascullariza-se através da liberação dos fatores angiogênicos tumorais (TAF), provocando a formação de brotos capilares voltados ao tumor (ver Figura 2.2).

Um tumor consome nutrientes numa taxa proporcional ao seu volume. Em seu período avascular (sem a presença de angiogênese), o tumor pode atingir no máximo 1 a 2mm de diâmetro, sendo pequeno o bastante para receber nutrientes e eliminar os resíduos por difusão. Conforme cresce, o tumor supre a falta de nutrientes adquirindo suprimento de sangue através da angiogênese. Assim, a angiogênese é peça chave no desenvolvimento dos tumores. Diversas terapias para o tratamento do câncer se baseiam na inibição da angiogênese, reduzindo a velocidade de crescimento do tumor, afim de diminuir sua gravidade (ver Kerbel & Kamem [26]).

Na próxima seção são definidas algumas das interações entre o organismo e o sistema imunológico.

Figura 2.2: Angiogênese tumoral. Extraído de D.S. Rodrigues (2010).

2.2 Sistema Imunológico e Imunologia Tumoral

O sistema imunológico tem como função reconhecer ameaças internas e externas ao organismo, reagindo de forma a eliminar, neutralizar ou tolerar tais ameaças. Segundo o INCA [20], para que o sistema imune desempenhe suas funções, várias subpopulações de linfócitos passam por um sofisticado processo de seleção e diferenciação. Neste processo, a capacidade de auto-reconhecimento é desenvolvida e faz com que as eventuais alterações do meio molecular interno, perturbando ou modificando esta conectividade funcional, resultem em respostas biológicas capazes de adaptar o organismo, dentro dos seus limites de funcionamento harmônico e coerente.

Segundo o Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Universidade Federal da Bahia (UFB) [5] a imunologia tumoral é o estudo das propriedades antigênicas das células tumorais, da resposta imunológica do hospedeiro contra essas células, das consequências do crescimento das células malignas para o hospedeiro e dos meios pelos quais o sistema imune deve ser modulado para eliminar as células tumorais. A imunologia tumoral se baseia no fato de que as células tumorais expressam antígenos que as distinguem das células normais. Esses antígenos podem ser subdivididos em:

- Antígenos tumorais específicos: são antígenos expressos apenas pelas células tumorais. Nesta classe de antígenos estão presentes todas as proteínas codificadas por genes mutados em tumores. De acordo com Chammas et al. [4] alguns antígenos tumor-específicos apresentados em células tumorais incluem a família de genes MAGE, BAGE, NY-ESO-1 e Mel-40, sendo expressos em 20 a 50% dos tumores. O maior interesse sobre proteínas destas famílias de genes, está no fato de serem expressas frequentemente em metástases e serem alvos adequados para o reconhecimento de células T-citotóxicas, o que as torna adequadas para protocolos de imunoterapia.

- Antígenos associados a tumores: podem ocorrer em células normais, porém acumulam-se em células tumorais, sendo expressos de maneira qualitativamente ou quantitativamente alterada nas células tumorais. Estes antígenos incluem os antígenos

oncofetais (antígenos de diferenciação presentes durante o desenvolvimento fetal) e antígenos T (presentes em vários tumores).

De acordo com o Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da UFB [5] dentre os componentes do sistema imunológico que contribuem para a defesa contra as células tumorais, destacam-se:

- Células T: são o principal mecanismo de defesa para o organismo contra as células tumorais. Atuam tanto diretamente sobre elas (células CD8+) como ativando outros componentes do sistema imune (as células CD4 que atuam através de linfocinas). Assim, de acordo com o INCA [20] temos que os linfócitos T citotóxicos (CD8) possuem a capacidade de reconhecer antígenos expressos nas células tumorais em conjunto com moléculas da classe I do complexo de histocompatibilidade maior (MHC), que, para tornarem-se ativados e exercerem citotoxicidade necessitam de citocinas produzidas pelos linfócitos auxiliares (CD4). Ou seja, para que o sistema imune reaja contra um tumor, este deve conter antígenos que são reconhecidos como estranhos;

- Células B: são as células que secretam anticorpos (o principal é a IgG) e funcionam como células apresentadoras de antígenos (APC). Os anticorpos podem agir tanto fixando complemento quanto promovendo a citotoxidade mediada por anticorpo (ADCC);

- Células Natural Killer (NK): são tipos de linfócitos, podem exercer atividade citotóxica espontânea ou estimulada contra células tumorais. A capacidade tumoricida destas células pode ser ampliada por citocinas. Na realidade, há um grande interesse prático no papel de células *Natural Killer* ativadas por citocinas IL-2, que se transformam em células LAK (*lymphokine-activated killer*) e exibem uma capacidade citotóxica muito ampliada, podendo ser usadas para a destruição das células tumorais. Sua ação é mediada pela liberação de fatores citotóxicos ou de granzinas e perforinas. As células tumorais comumente apresentam uma quantidade diminuída de MHC-I e é esse o sinal para as NK agirem;

- Macrófagos: são importantes na iniciação da resposta imune por desempenharem o papel de células apresentadoras de antígenos (APC). Além disso, podem atuar diretamente como células efetoras mediando a lise do tumor. As principais citocinas envolvidas na ativação dos macrófagos (MAF) são o INF-γ, a IL-4, o TNF e o GM-CSF (fator de estimulação de crescimento granulócito-macrófago).

Segundo Chammas et al. [4], o reconhecimento de uma célula tumoral pelo sistema imunológico pode acontecer de maneiras distintas e complementares. As respostas imunes podem ser adaptativas ou inatas: as respostas adaptativas reagem melhor cada vez que encontram um determinado patógeno e a resposta inata, ao contrário da adaptativa, sempre dá a mesma resposta mesmo quando é exposta várias vezes ao patógeno. Os fagócitos coordenam as respostas inatas e os linfócitos coordenam as respostas imunes adaptativas. Elementos da imunidade inata e da imunidade adaptativa contribuem na montagem da resposta imune contra tumores.

Ainda de acordo com Chammas et al. [4], linfócitos B participam da resposta imune contra tumores produzindo anticorpos específicos contra antígenos tumorais. Estes anticorpos se ligariam a antígenos específicos nas células tumorais facilitando seu reconhecimento e destruição pelas células NK ou fagocitose por macrófagos. A pesquisa de diferentes anticorpos presentes no soro de pacientes com tumor tem sido útil na determinação de alguns dos antígenos associados a tumor, e trouxe subsídios para o desenvolvimento de anticorpos terapêuticos com aplicação clínica.

Diante destas considerações, o estudo de terapias utilizando as células do sistema imune (ver Finn [7]), vem destacando-se cada vez mais.

Na próxima seção, além desta modalidade de terapia, veremos outras formas de tratamento contra o câncer.

2.3 Algumas formas de Tratamento

O tratamento do câncer pode ser feito através de cirurgia, radioterapia, quimioterapia anti-neoplásica, imunoterapia ou transplante de medula óssea, sendo que em muitos casos, combinam-se mais de uma modalidade.

As definições e conceitos apresentados a seguir foram extraídos de INCA [18].

O câncer em seu estágio inicial pode ser controlado e curado, cirurgicamente, quando o tratamento cirúrgico é o indicado para o caso. A cirurgia foi o primeiro tratamento que alterou, significativamente, o curso da doença e, até hoje, é um dos principais métodos utilizados. Pode ser realizada com finalidade diagnóstica, preventiva, curativa ou paliativa. O tratamento cirúrgico do câncer é considerado curativo quando indicado nos casos iniciais da maioria dos tumores sólidos, onde todo o câncer visível é removido. O tratamento cirúrgico paliativo tem a finalidade de reduzir a população de células tumorais ou de controlar sintomas que põem em risco a vida do paciente.

O tratamento radioterápico utiliza radiações para diminuir o tumor ou impedir que suas células tumorais aumentem. A radioterapia pode ser usada juntamente com a quimioterapia ou outros recursos no tratamento dos tumores. Ainda de acordo com o INCA [18] a radioiodoterapia combinada à cirurgia produz resposta satisfatória, promovendo elevada taxa de sobrevivência e cura, em torno de 90% dos casos.

A quimioterapia antineoplásica consiste no emprego de substâncias químicas, isoladas ou em combinação, com o objetivo de tratar as neoplasias malignas. Estas substâncias podem ser aplicadas via terapia intravenosa, via oral, intramuscular, subcutânea, tópica e intratecal. Este tratamento é indicado para doenças do sistema hematopoético e para os tumores sólidos, que apresentam ou não metástases regionais ou a distância.

A maioria dos quimioterápicos antineoplásicos atua de forma não específica, lesando tanto células malignas, quanto benignas. Como as diferenças entre as duas populações celulares são mais quantitativas do que qualitativas, uma linha muito tênue separa o sucesso terapêutico de uma toxicidade inaceitável. Os fármacos agem interferindo em outras funções bioquímicas celulares vitais, por atuarem, indistintamente, no tumor e tecidos normais de proliferação rápida, como o sistema hematopoético e as mucosas, o que obriga a interrupção periódica do tratamento para a recuperação do paciente.

Os medicamentos antineoplásicos agem diretamente na célula, atuando nas diversas fases do ciclo celular. Devido a essa característica é que se opta por usar, mais frequente-

mente, a poliquimioterapia, na qual mais de dois tipos de medicamentos de classificações farmacológicas diferentes são aplicados, buscando-se um efeito mais abrangente sobre as células tumorais. Quanto a relação com o ciclo celular, os antineoplásicos podem ser classificados em:

- **Quimioterápicos ciclo-específicos**: As medicações ciclo-específicas são aquelas que se mostram mais ativas nas células que se encontram numa fase específca do ciclo celular. A especificidade para a fase apresenta implicações importantes, observa-se um limite no número de células, que podem ser erradicadas com uma única exposição, em um curto espaço de tempo da medicação, uma vez que somente aquelas células que estiverem na fase sensível são mortas. Uma dose mais elevada não consegue matar mais células. É necessário, então, promover uma exposição prolongada ou repetir as doses da medicação para permitir que mais células entrem na fase sensível do ciclo;

- **Quimioterápicos ciclo-inespecíficos**: O efeito citotóxico das medicações ciclo-inespecíficas é obtido em qualquer fase do ciclo celular. Esses agentes são eficazes em tumores grandes com menos células ativas em divisão. Os antineoplásicos ciclo-inespecíficos, são geralmente, mais dose-dependentes que os antineoplásicos ciclo-específcos. Isto signifca que o número de células destruídas é diretamente proporcional à dose da medicação administrada. Do ponto de vista farmacocinético, quanto maior a quantidade de medicações administrada, maior a fração de células mortas.

A finalidade da quimioterapia depende de alguns fatores, como o tipo de tumor, a extensão da doença e o estado geral do paciente. De acordo com a sua finalidade, a quimioterapia pode ser classificada em:

- **Curativa**: objetiva a erradicação de evidências do câncer. É utilizada, por exemplo, em leucemias agudas e tumores germinativos;

- **Paliativa**: visa melhorar a qualidade de vida do paciente, minimizando os sintomas decorrentes da proliferação tumoral, aumentando seu tempo de sobrevida em função da redução do número de células tumorais;

- **Potencializadora**: quando utilizada simultaneamente à radioterapia, no sentido de melhorar a relação dose terapêutica/dose tóxica do tratamento com irradiação. Objetiva, principalmente, potencializar o efeito dos antineoplásicos no local irradiado e, conceitualmente, não interfere no efeito sistêmico do tratamento. É utilizada por exemplo no tratamento de câncer de pulmão;

- **Adjuvante**: realizada posteriormente ao tratamento principal, quer seja cirúrgico ou radioterápico. Tem por finalidade promover a eliminação da doença residual metastática potencial, indetectável, porém presumidamente existente. Utilizada, por exemplo, no tratamento de tumores de mama, ovário, cólon e reto;

- **Neo-Adjuvante**: realizada previamente ao tratamento principal, quer seja cirúrgico ou radioterápico. Objetiva tanto a redução do volume tumoral quanto à eliminação de metástases não-detectáveis clinicamente já existentes ou, eventualmente, formadas no momento da manipulação cirúrgica. Utilizada no tratamento de sarcomas, tumores de mama avançados.

De acordo com Roche [40] a Imunoterapia é um tratamento que utiliza o sistema imune do paciente no combate contra o câncer. Substâncias produzidas pelo corpo ou sintetizadas em laboratório são utilizadas para impulsionar, dirigir ou restabelecer as defesas naturais do corpo contra o câncer. Este tipo de tratamento do câncer também é chamado bioterapia ou terapia biológica.

Ainda segundo o INCA [21], a imunoterapia pode ser classificada em ativa e passiva, de acordo com as substâncias utilizadas e os seus mecanismos de ação.

Na imunoterapia ativa, são administradas substâncias estimulantes e restauradoras da função imunológica e vacinas de células, que têm como função intensificar a resistência ao crescimento tumoral.

Na imunoterapia passiva, anticorpos antitumorais ou células mononucleares exógenas são administradas, objetivando proporcionar capacidade imunológica de combate à doença.

Por fim, definiremos o tratamento do câncer através do transplante de medula óssea. Segundo o INCA [23], o transplante de medula óssea é um tipo de tratamento proposto para algumas doenças que afetam as células do sangue, como leucemia e linfoma. Na medula óssea são produzidos componentes do sangue, como hemáceas (glóbulos vermelhos), leucócitos (glóbulos brancos) e plaquetas. As hemáceas transportam o oxigênio dos pulmões para as células de todo o nosso organismo e o gás carbônico das células para os pulmões, a fim de ser expirado. Os leucócitos são os agentes mais importantes do sistema de defesa do nosso organismo e nos defendem das infecções. As plaquetas compõem o sistema de coagulação do sangue. Logo o tratamento utilizando o transplante de medula óssea consiste na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por células normais de medula óssea, com o objetivo de reconstituição de uma nova medula saudável. O transplante pode ser autogênico, quando a medula vem do próprio paciente. No transplante alogênico a medula vem de um doador. O transplante também pode ser feito a partir de células precursoras de medula óssea, obtidas do sangue circulante de um doador ou do sangue do cordão umbilical.

Nos capítulos seguintes utilizamos parte da teoria qualitativa das equações diferenciais ordinárias no intuito de compreender melhor o desenvolvimento do câncer.

Capítulo

3

Fundamentos da Teoria Qualitativa das EDO's

Neste capítulo abordamos parte da teoria qualitativa das equações diferenciais ordinárias, bem como algumas de suas aplicações. Fazemos também um estudo de bifurcações das soluções e uma breve introdução ao estudo da teoria do caos. Quanto ao estudo das bifurcações damos ênfase ao estudo da bifurcação de Hopf, a qual está presente em um, dos dois modelos apresentados aqui. Assim, primeiramente fazemos o estudo desta bifurcação para sistemas bidimensionais e, posteriormente, estudamos este conceito em um contexto mais amplo, para sistemas n-dimensionais. Desta forma, este capítulo constitui a base teórica do estudo realizado no Capítulo 4, sobre os modelos matemáticos de câncer.

Como muitas equações diferenciais não podem ser resolvidas analiticamente, é importante considerar que tipo de informação qualitativa pode ser obtida sobre suas soluções sem resolver, de fato, as equações. Este é exatamente o objetivo da teoria qualitativa que apresentamos a seguir. Este capítulo tem como base as referências Boyce & Diprima [2], Fiedler-Ferrara & Prado [6], Guckenheimer & Holmes [15], Hirsch et al. [17], Kuznetsov [27] e Sotomayor [42].

3.1 Sistemas Autônomos Não-Lineares

Seja Δ um subconjunto aberto do espaço euclidiano $\mathbb{R}^n$. Um campo vetorial de classe C^k, $1 \leq k \leq \infty$ em Δ é uma aplicação $X : \Delta \to \mathbb{R}^n$ de classe C^k. Ao campo vetorial X associamos a equação diferencial não-linear dada por:

$$x^{'} = X(x). \tag{3.1}$$

As soluções desta equação, isto é, as aplicações diferenciáveis $\varphi : I \to \Delta$ ($I \subset \mathbb{R}$) tais que

$$\frac{d\varphi(t)}{dt} = X(\varphi(t)) \tag{3.2}$$

para todo $t \in I$, são chamadas trajetórias ou curvas integrais de X ou da equação diferencial (3.1).

Um ponto $x \in \Delta$ é dito singular ou equilíbrio de X se $X(x) = 0$ e ponto regular de X se $X(x) \neq 0$.

A equação (3.1) é chamada equação diferencial autônoma, isto é, independente do tempo. Além disso, pode ser vista como um sistema de n equações, da forma

$$\begin{array}{rcl} x_1^{'} & = & X_1(x_1, ..., x_n), \\ x_2^{'} & = & X_2(x_1, ..., x_n), \\ & \vdots & \\ x_n^{'} & = & X_n(x_1, ..., x_n). \end{array} \tag{3.3}$$

Consideremos a equação (3.1) e seu ponto de equilíbrio x_0. Depois de uma simples substituição nas coordenadas do sistema podemos transladar este ponto crítico para a origem, então, sem perda de generalidade, assumimos que $X(0) = 0$. Assumindo que X é de classe C^r, $r > 1$, podemos expandir X na origem como uma série de Taylor para obter

$$x^{'} = DX(0)x + O(|x|^2),$$

em que $DX(0)$ é a matriz jacobiana de X calculada na origem. Assim se ignorarmos os termos de ordem $|x|^2$ e superiores, teremos uma equação diferencial linear:

$$x^{'} = DX(0)x. \tag{3.4}$$

No que segue veremos que, no caso em que $DX(0)$ não possui autovalores nulos ou imaginários puros, a dinâmica (local) do sistema linear (3.4) em torno do ponto de equilíbrio 0 é preservada (com alguma perturbação) para o sistema não-linear (3.1). Para tanto, necessitamos das seguintes definições:

Definição 1. *Um ponto de equilíbrio x_0 de um campo vetorial X de classe C^r, $r \geq 1$, chama-se hiperbólico se todos os autovalores de $DX(x_0)$ têm parte real diferente de zero. Se a parte real de algum autovalor for nula o equilíbrio será dito não-hiperbólico ou degenerado.*

Definição 2. *Um ponto de equilíbrio x_0 de um campo vetorial X de classe C^r, $r \geq 1$, é chamado atrator se todos os autovalores de $DX(x_0)$ tiverem as partes reais negativas, e repulsor se todos os autovalores de $DX(x_0)$ tiverem as partes reais positivas.*

Definição 3. *O número de autovalores de $DX(x_0)$ com parte real menor que zero é chamado de índice de estabilidade de X em x_0.*

A seguir, veremos um importante teorema que estabelece a estrutura topológica das órbitas de um campo vetorial numa vizinhança de um ponto de equilíbrio hiperbólico. A este teorema é dado o nome de Teorema de Hartman-Grobman [1]. Antes de enunciarmos o teorema precisamos das seguintes definições.

Definição 4. *Um homeomorfismo do conjunto $X \subset \mathbb{R}^m$ sobre um conjunto $Y \subset \mathbb{R}^n$ é uma bijeção contínua $f : X \to Y$ cuja inversa $f^{-1} : Y \to X$ também é contínua.*

[1] O russo D.M. Grobman provou este teorema em 1959, já o americano Philip Hartman o fez em 1963. Assim este teorema leva o nome destes dois matemáticos.

Definição 5. *Sejam $\varphi(t,x)$ e $\psi(t,x)$ as soluções geradas pelos sistemas de equações diferenciais $x' = f(x)$ e $x' = g(x)$, em que $f, g : \Omega \subset \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$, respectivamente. Diz-se que f é topologicamente conjugado a g quando existe um homeomorfismo $h : \Omega \to \Omega$ tal que*

$$h(\varphi(t,x)) = \psi(t,h(x)).$$

Observamos pela definição anterior que as soluções dos sistemas $x' = f(x)$ e $x' = g(x)$ têm a mesma estrutura. Em particular, o homeomorfismo h leva ponto singular de f em ponto singular de g, além de levar órbitas periódicas em órbitas periódicas.

Teorema 1 (Hartman-Grobman)**.** *Se $x = x_0$ é um ponto de equilíbrio hiperbólico de $x' = f(x)$. Então, f é localmente topologicamente conjugado a $Df(0)$, ou seja existe uma aplicação inversível contínua, $h : V(x_0) \to V(0)$, definido em alguma vizinhança de $x = x_0$, que conjuga as órbitas do sistema não-linear $x' = f(x)$ às órbitas do sistema linear $x' = Df(0)x$, isto é*

$$h(\varphi(t,x)) = \psi(t,h(x)),$$

em que $\varphi(t,x)$ e $\psi(t,x)$ são os fluxos gerados pelos sistemas $x' = f(x)$ e $x' = Df(0)x$, respectivamente. Além disso, esta aplicação pode ser escolhida de tal forma que a parametrização das órbitas seja preservada.

Do Teorema 1 segue que, para estudarmos a estrutura local das soluções de um sistema não-linear $x' = f(x)$ na vizinhança de um ponto de equilíbrio hiperbólico x_0, basta analisarmos o retrato de fase do sistema linear associado, $x' = Df(0)x$, numa vizinhança da origem. Este resultado é de extrema valia para analisarmos sistemas não-lineares complexos, muitas vezes, utilizados para modelar fenômenos fisícos e biológicos.

Observemos que ao trabalhar com sistemas não-lineares no plano sempre conseguimos explicitar os autovalores de suas matrizes jacobianas e assim podemos analisar a estabilidade local de seus equilíbrios. Porém, muitas vezes não conseguimos fazer o mesmo para sistemas tridimensionais. Para estudar tais sistemas, podemos utilizar um resultado que relaciona os coeficientes do polinômio característico da matriz jacobiana aplicada em seus equilíbrios com a parte real de seus autovalores. Este resultado é conhecido como Condição de Estabilidade de Routh-Hurwitz (ver Pontryagin [39]).

Definição 6. *Seja*

$$p(x) = a_n x^n + a_{n-1}x^{n-1} + \ldots + a_1 x + a_0$$

um polinômio de grau n com coeficientes reais . Dizemos que p é um polinômio estável, se todas as raízes de p têm parte real menor que zero.

Observemos que o polinômio $a_n x^n + a_{n-1}x^{n-1} + \ldots + a_1 x + a_0$ é estável se, e somente se, o polinômio $x^n + \dfrac{a_{n-1}}{a_n}x^{n-1} + \ldots + \dfrac{a_1}{a_n}x + \dfrac{a_0}{a_n}$ é estável.

Considere o polinômio de grau dois, $p(x) = x^2 + ax + b$. Sejam $p_1,\ p_2$, as raízes de p. Temos dois casos a considerar, o caso em que ambas as raízes são reais e o caso em que as ráizes são números complexos conjugados, isto é, $p_{1,2} = \dfrac{-a \pm \sqrt{a^2 - 4b}}{2}$. Pela relação de Girard, segue que $a = -(p_1 + p_2),\ b = p_1 p_2$, donde temos que se p é estável, então para

ambos os casos anteriores, temos $a > 0$ e $b > 0$. Se $a > 0$ e $b > 0$, considerando o caso em que as raízes são reais, a equação $b = p_1 p_2$, implica que p_1 e p_2 tem o mesmo sinal, se p_1 e p_2 forem positivos a equação $a = -(p_1 + p_2)$, implica que $a < 0$, contrariando a hipótese. Assim as raízes reais p_1 e p_2 são negativas. O caso em que p_1 e p_2 são raízes complexas conjugadas é trivial, pois a parte real de p_1 e p_2 é igual a $-a$, como $a > 0$, então as raízes complexas conjugadas p_1 e p_2 são negativas. Assim, o polinômio $p(x) = x^2 + ax + b$ é estável, se e somente se, $a > 0$, e $b > 0$.

Uma consequência do resultado anterior é a seguinte condição para a estabilidade de polinômios.

Lema 1. *Se o polinômio $p(x) = a_n x^n + a_{n-1} x^{n-1} + \ldots + a_1 x + a_0$ com coeficientes reais é estável, então todos os seus coeficientes são positivos.*

Lema 2. *Seja $p(x) = x^3 + ax^2 + bx + c$, em que, $a, b, c, \in \mathbb{R}$. Denotemos por $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ as raízes de $p(x)$. Então*

$$ab - c = -(\alpha_1 + \alpha_2)(\alpha_1 + \alpha_3)(\alpha_2 + \alpha_3)$$

Dos lemas anteriores segue o seguinte resultado.

Teorema 2. *Considere o polinômio*

$$p(x) = x^3 + ax^2 + bx + c, \tag{3.5}$$

com coeficientes reais, então

a) (Critério de Routh-Hurwitz) *p é estável se, e só se,*

$$a,\ b,\ c > 0 \quad \text{e} \quad ab - c > 0 \tag{3.6}$$

b) *Se $c > 0$ e $ab - c < 0$, então p tem duas raízes com parte real positiva e uma raiz real negativa.*

c) *Se $a,\ b,\ c > 0$ e $ab - c = 0$, então p tem duas raízes complexas conjugadas com parte real nula e uma raiz real negativa.*

Demonstração. **a)** Se p é estável segue do Lema 1 que $a,\ b,\ c > 0$. Agora falta mostramos que $ab - c > 0$. Para tanto, temos dois casos a considerar:

a.1) Todas as raízes de p são reais.

Pela Definição 6 e pelo Lema 2, temos que

$$ab - c = -\underbrace{(\alpha_1 + \alpha_2)}_{<0}\underbrace{(\alpha_1 + \alpha_3)}_{<0}\underbrace{(\alpha_2 + \alpha_3)}_{<0} > 0.$$

a.2) p tem ao menos uma raiz complexa.

Como o grau de p é três, segue que este polinômio tem exatamente uma raiz real e um par de raízes complexas conjugadas. Vamos supor que $\alpha_1 \in \mathbb{R}$ e α_2 é uma raiz complexa. Novamente pela Definição 6 e pelo Lema 2 temos que

$$ab - c = \underbrace{-2\mathrm{Re}(\alpha_2)}_{>0}\underbrace{|\alpha_1 + \alpha_2|^2}_{>0} > 0.$$

O que prova que (3.6) é uma condição necessária.

Se as desigualdades em (3.6) são válidas, provemos, então, que p é estável.

Novamente temos dois casos a considerar:

a.3) Todas as raízes de p são reais.

Como $\alpha_1\alpha_2\alpha_3 = -c$, as únicas possibilidades são as seguintes:

a.3.1) Duas raízes são positivas e uma negativa.

a.3.2) Todas as raízes são negativas.

Se **a.3.1** é válida, assumimos, sem perda de generalidade, que $\alpha_1,\ \alpha_2 > 0$ e $\alpha_3 < 0$. Assim $\alpha_1 + \alpha_2 > 0$. Como $a = -(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3) > 0$ temos que $\alpha_2 + \alpha_3 < 0$ e $\alpha_1 + \alpha_3 < 0$. Do Lema 2 segue que $ab - c < 0$. O que é uma contradição, pois por hipótese $ab - c > 0$. Portanto, **a.3.2** é válida.

a.4) p tem ao menos uma raiz complexa. Vamos supor que $\alpha_1 \in \mathbb{R}$ e α_2 é uma raiz complexa conjugada. Notemos que $\alpha_1 < 0$, pois caso contrário, $c = \alpha_1\alpha_2\overline{\alpha_2} < 0$, o que contrária a hipótese, pois $c > 0$. Se $\mathrm{Re}(\alpha_2) = 0$ ou $\mathrm{Re}(\alpha_2) > 0$, do Lema 2 temos respectivamente, $ab - c = \underbrace{-2\mathrm{Re}(\alpha_2)}_{=0}\underbrace{|\alpha_1 + \alpha_2|^2}_{>0} = 0$ ou $ab - c = \underbrace{-2\mathrm{Re}(\alpha_2)}_{<0}\underbrace{|\alpha_1 + \alpha_2|^2}_{>0} < 0$. O que é uma contradição, pois $ab - c > 0$. Portanto, $\mathrm{Re}(\alpha_2) < 0$ e, consequentemente, $\mathrm{Re}(\overline{\alpha_2}) < 0$.

Assim todas as raízes de p têm parte real negativa. Logo, p é estável.

b) Provemos agora, que se $c > 0$ e $ab - c < 0$, então p tem duas raízes com parte real positiva e uma raiz real negativa. Novamente temos dois casos a considerar:

b.1) Todas as raízes de p são reais.

Como no item anterior temos duas possibilidades:

b.1.1) Duas raízes são positivas e uma é negativa.

b.1.2) Todas as raízes são negativas.

Se **b.1.2** é válida, segue do Lema 2 que

$$ab - c = -(\alpha_1 + \alpha_2)(\alpha_1 + \alpha_3)(\alpha_2 + \alpha_3) > 0,$$

o que é uma contradição, pois por hipótese $ab - c < 0$. Logo, **b.1.1** é verdadeira.

b.2) p tem ao menos uma raiz real complexa conjugada. Novamente, supomos, sem perda de generalidade, que $\alpha_1 \in \mathbb{R}$ e α_2 raiz complexa conjugada. Notemos que se $\alpha_1 \leq 0$, então, $c = \alpha_1\alpha_2\overline{\alpha_2} \leq 0$, o que contrária a hipótese, pois $c > 0$. Se $\mathrm{Re}(\alpha_2) = 0$ ou $\mathrm{Re}(\alpha_2) < 0$, do Lema 2, temos respectivamente, $ab - c = \underbrace{-2\mathrm{Re}(\alpha_2)}_{=0}\underbrace{|\alpha_1 + \alpha_2|^2}_{>0} = 0$ ou $ab - c = \underbrace{-2\mathrm{Re}(\alpha_2)}_{>0}\underbrace{|\alpha_1 + \alpha_2|^2}_{>0} > 0$. O que é uma contradição, pois $ab - c < 0$. Portanto, $\mathrm{Re}(\alpha_2) > 0$ e, consequentemente, $\mathrm{Re}(\overline{\alpha_2}) > 0$.

c) Finalmente, provemos que, se $a,\ b,\ c > 0$ e $ab - c = 0$, então p tem duas raízes complexas conjugadas com parte real nula e uma raiz real negativa. Novamente temos dois casos a considerar:

c.1) Todas as raízes de p são reais.

Como nos itens anteriores temos duas possibilidades:

c.1.1) Duas raízes são positivas e uma é negativa.

c.1.2) Todas as raízes são negativas.

Se **c.1.1** é válida, assumiremos que $\alpha_1,\ \alpha_2$ e $\alpha_3 < 0$. Como $\alpha_1,\ \alpha_2 > 0$, segue do Lema 2 e da hipótese $(ab - c = 0)$, que $(\alpha_1 + \alpha_3)(\alpha_2 + \alpha_3) = 0$. Assim, podemos admitir que $(\alpha_3 = -\alpha_1)$. Como $\alpha > 0$ temos que $\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3 < 0$, logo $\alpha_2 < 0$, o que é uma contradição. Se **c.1.2** é válida, segue do Lema 2 que $ab - c > 0$ o que contrária a hipótese. Logo, concluímos que p não terá apenas raízes reais, logo terá um par de raízes complexas conjugadas.

c.2) p tem ao menos uma raiz complexa conjugada. Considerando os itens **a.4** e **b.2** temos que $\alpha_1 < 0,\ \alpha_1 \in \mathbb{R}$. Se $\mathrm{Re}(\alpha_2) > 0$ ou $\mathrm{Re}(\alpha_2) < 0$ do Lema 2 temos, respectivamente, $ab - c < 0$ ou $ab - c > 0$. O que contrária a hipótese, pois temos que $ab - c = 0$. Portanto, $\mathrm{Re}(\alpha_2) = 0$ e, consequentemente, $\mathrm{Re}(\overline{\alpha_2}) = 0$. Logo, p terá uma raiz real e um par de raízes imaginárias puras.

□

O item **c)** do Teorema 2, caracteriza uma das hipóteses para ocorrência da bifurcação de Hopf, a qual será tratada na próxima seção.

3.2 Atratores e Bifurcações

Podemos dizer, intuitivamente, que um atrator é um conjunto invariante para o qual órbitas próximas convergem, depois de um tempo suficientemente longo. Consideremos então a seguinte definição:

Definição 7. *Seja $X' = F(X)$ um sistema de equações diferenciais em $\mathbb{R}^n$ com fluxo φ_t. Um conjunto A é dito um atrator se:*

a) *A é compacto e invariante, isto é, A é um conjunto fechado e limitado e toda a trajetória que nele se inicia aí permanece em todos os instantes futuros;*

b) *Existe um conjunto aberto U contendo A ($A \subset U$) tal que para cada $X \in U$, $\varphi_t(X) \in U$ para todo $t \geq 0$ e $\cap_{t\geq 0}\varphi_t(U) = A$;*

c) *(Transitividade) Dados quaisquer dois pontos Y_1, $Y_2 \in A$ e quaisquer vizinhanças abertas U_j de Y_j em U, existe uma curva solução que começa em U_1 e depois passa por U_2.*

A condição de transitividade garante que estamos olhando para um atrator simples ao invés de uma coleção de atratores dinamicamente diferentes. Os atratores mais comuns são:

Atrator Pontual: A trajetória do sistema converge para um ponto e lá permanece. Esse tipo de atrator possui dimensão 0.

Ciclo Limite: Neste caso a trajetória converge para uma curva fechada. Possuindo dimensão 1.

Toro T^n $(2 \leq n < m)$: corresponde a um regime quase-periódico com n frequências fundamentais independentes.

Atrator Caótico: Caracteriza-se por apresentar uma divergência média, do tipo exponencial, entre duas trajetórias muito próximas. Possuem dimensão fracionária.

Quanto aos atratores dados por ciclos limites, temos que estes são soluções periódicas, podendo ser estáveis ou instáveis. Ciclos limite podem aparecer em situações, como: impulsos nervosos (ver Labouriau [28]), circuitos elétricos (ver Messias et al. [31]) e, mais recentemente, em modelos de crescimento de câncer (ver Piotrowska [37]). Definiremos então de maneira mais precisa este conceito.

Definição 8. *Um ciclo limite do campo X é uma órbita periódica isolada de X. Mais precisamente, consideremos δ um aberto do $\mathbb{R}^2$ e $X : \delta \to \mathbb{R}^2$ um campo vetorial de classe C^1. Uma órbita periódica γ de X chama-se ciclo limite se existe uma vizinhança V de γ tal que γ é a única órbita fechada de X que intercepta V.*

Quanto aos tipos de ciclos limites existentes, temos a seguinte proposição:

Proposição 1. *Com as notações da definição anterior, temos que existem apenas os seguintes tipos de ciclos limites:*

Estável: *Quando $\lim_{t\to+\infty} d(\varphi(t,q),\gamma) = 0$ para todo $q \in V$, ou seja, o ciclo limite γ é estável, se cada trajetória $\varphi(t,q)$ começando suficientemente próxima a γ se aproxima de γ à medida que $t \to \infty$*

Instável: *Quando $\lim_{t\to-\infty} d(\varphi(t,q),\gamma) = 0$ para todo $q \in V$, isto é, o ciclo limite γ é instável, se cada trajetória começando suficientemente próxima a γ se aproxima de γ à medida que $t \to -\infty$*

Semi-estável: *Quando* $\lim_{t\to+\infty} d(\varphi(t,q),\gamma) = 0$ *para todo* $q \in V \cap \text{ext}\gamma$ *e* $\lim_{t\to-\infty} d(\varphi(t,q),\gamma) = 0$ *para todo* $q \in V \cap \text{int}\gamma$, *ou* $\lim_{t\to+\infty} d(\varphi(t,q),\gamma) = 0$ *para todo* $q \in V \cap \text{int}\gamma$ *e* $\lim_{t\to-\infty} d(\varphi(t,q),\gamma) = 0$ *para todo* $q \in V \cap \text{ext}\gamma$, *ou seja, quando as trajetórias aproximam-se de* γ *por um lado, mas se afastam pelo outro.*

Podemos definir um sistema dinâmico como um conjunto de equações (lineares ou não), envolvendo o mesmo conjunto de variáveis, que sofre uma determinada evolução ao longo do tempo. Temos que um sistema dinâmico que descreve um sistema biológico real depende de um ou mais parâmetros. Assim sendo o comportamento dinâmico do sistema pode ser bem diferente se o valor dos parâmetros forem alterados.

Dizemos que um sistema dinâmico é estruturalmente estável se para qualquer perturbação suficientemente pequena das equações que o define, o fluxo resultante é topologicamente equivalente àquele associado ao sistema inicial sem a perturbação, sendo que dois fluxos X_1 e X_2 definidos nos abertos de $\mathbb{R}^n$, Δ_1 e Δ_2, são ditos topologicamente equivalentes quando existe um homeomorfismo $h : \Delta_1 \to \Delta_2$ que leva órbitas de X_1 em órbitas de X_2 preservando a orientação.

Consideremos o seguinte sistema de equações diferenciais

$$x' = f(x,a); \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad a \in \mathbb{R}, \tag{3.7}$$

onde f é suave em relação a x e a. Seja $x = x_0$ um equilíbrio hiperbólico do sistema para o parâmetro $a = a_0$. Temos que sob uma variação pequena do parâmetro o equilíbrio se move um pouco, mas continua sendo hiperbólico. Portanto, podemos variar os parâmetros e monitorar o equilíbrio. É claro que há, genericamente, apenas duas maneiras nas quais a condição de hiperbolicidade pode ser violada. A primeira delas se dá quando temos uma autovalor real igual a zero, isto é, $\lambda_1 = 0$, já a segunda, ocorre quando temos um par de autovalores puramente imaginários, ou seja, quando $\lambda_{1,2} = \pm i\omega_0,\ \omega_0 > 0$, para algum valor do parâmetro.

Bifurcações de equilíbrios geralmente ocorrem quando há uma mudança significativa na estrutura das soluções do sistema quando a varia. Então, temos as seguintes definições:

Definição 9. *Um valor* a_0 *da equação* (3.7) *para o qual o fluxo de* (3.7) *não é estruturalmente estável é um valor de bifurcação de* a.

Definição 10. *A bifurcação associada com o aparecimento de um autovalor igual a zero,* $\lambda_1 = 0$, *é chamada bifurcação sela-nó.*

Definição 11. *A bifurcação correspondente à presença de um par de autovalores imaginários puros,* $\lambda_{1,2} = \pm i\omega_0,\ \omega_0 > 0$, *é chamada bifurcação de Hopf ou (Andronov-Hopf).*

A seguir analisamos, além das bifurcações sela-nó e Hopf, alguns dos tipos mais comuns de bifurcações.

3.2.1 Bifurcação sela-nó

Exemplo 1. *Considere a equação diferencial*

$$x^{'} = x^2 + a = f_a(x), \tag{3.8}$$

em que a é um parâmetro real. Os equilíbrios de (3.8) são encontrados fazendo-se $x^{'} = 0$, logo temos que (3.8) tem apenas um ponto de equilíbrio em $x = 0$ quando $a = 0$. Note que $f_0^{'}(0) = 0$, mas $f_0^{''}(0) \neq 0$. Para $a > 0$ (3.8) não tem pontos de equilíbrio já que $f_a(x) > 0$ para todo x, mas para $a < 0$ (3.8) tem um par de equilíbrios. Então, a bifurcação ocorre quando o paramêtro $a = 0$.

Quanto a análise de estabilidade dos equilíbrios de (3.8), para $a < 0$ temos os equilíbrios: $\pm\sqrt{a}$. Assim temos que

$$[(df_a/dx)]_{\sqrt{(a)}} = 2\sqrt{a} > 0,$$

logo, $\sqrt{a}$ é instável. Por outro lado, $-\sqrt{a}$ é estável. O resultado desta análise de estabilidade local é representada na Figura 3.1. Pode-se notar que o equílibrio estável é um nó e, por sua vez, o equilíbrio instável é uma sela. Assim esta bifurcação é denominada sela-nó.

Em uma bifurcação sela-nó, há um intervalo sobre o valor de bifurcação a_0 e outro intervalo I sobre o eixo x no qual a equação diferencial tem

1. Dois pontos de equilíbrio em I se $a < a_0$;
2. Um ponto de equilíbrio em I se $a = a_0$;
3. Nenhum ponto de equilíbrio em I se $a > a_0$;

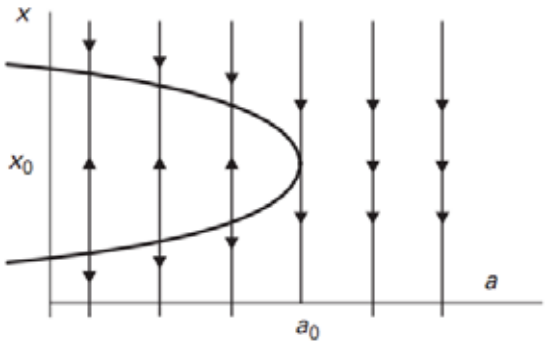


Figura 3.1: Diagrama de bifurcação - Bifurcação sela-nó.

O teorema a seguir mostra as hipóteses que devem ser satisfeitas para que uma equação diferencial tenha uma bifurcação do tipo sela-nó.

Teorema 3 (Bifurcação sela-nó)**.** *Suponha que $x^{'} = f_a(x)$ é uma equação diferencial para a qual*

1. $f_{a_0}(x_0) = 0$;

2. $f'_{a_0}(x_0) = 0$;

3. $f''_{a_0}(x_0) \neq 0$;

4. $\dfrac{\partial f_{a_0}}{\partial a}(x_0) \neq 0$.

Então ocorre para esta equação diferencial uma bifurcação sela-nó em $a = a_0$.

3.2.2 Bifurcação Transcrítica

A bifurcação transcrítica caracteriza-se pela troca de estabilidade de dois pontos fixos ao se cruzarem no espaço de fase (a, x). Considere então o seguinte exemplo

Exemplo 2.

$$x' = ax - x^2 = f_a(x), \tag{3.9}$$

seus pontos de equilíbrio são $x = 0$ *e* $x = a$. *Temos que* $\dfrac{df_a}{dx} = a - 2x$, *e consequentemente,* $\left[\dfrac{df_a}{dx}\right]_{x=0} = a$, *logo para* $a < 0$ *temos que o equilíbrio* $x = 0$ *é estável, tornando-se instável para* $a > 0$. *Temos, então, que o ramo* $x = 0$ *perde a estabilidade no ponto de bifurcação* $(x, a) = (0, 0)$. *Por outro lado,* $\left[\dfrac{df_a}{dx}\right]_{x=a} = -a < 0$ *para* $a > 0$. *Portanto,* $x = a$ *é estável para* $a > 0$, *assim temos que há troca de estabilidade quando o parâmetro de controle passa por* $a = 0$. *Isto pode ser observado através da Figura 3.2.*

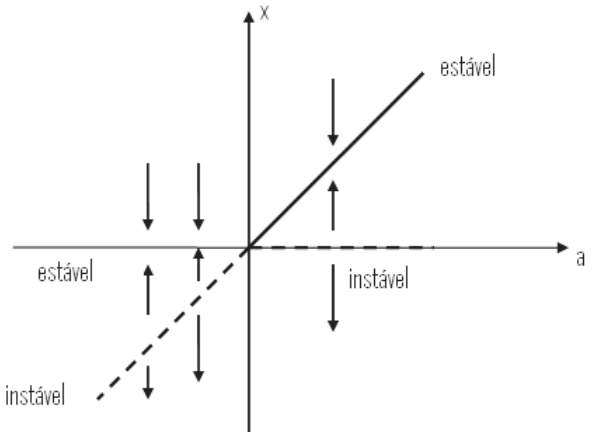


Figura 3.2: Diagrama de bifurcação - Bifurcação transcrítica.

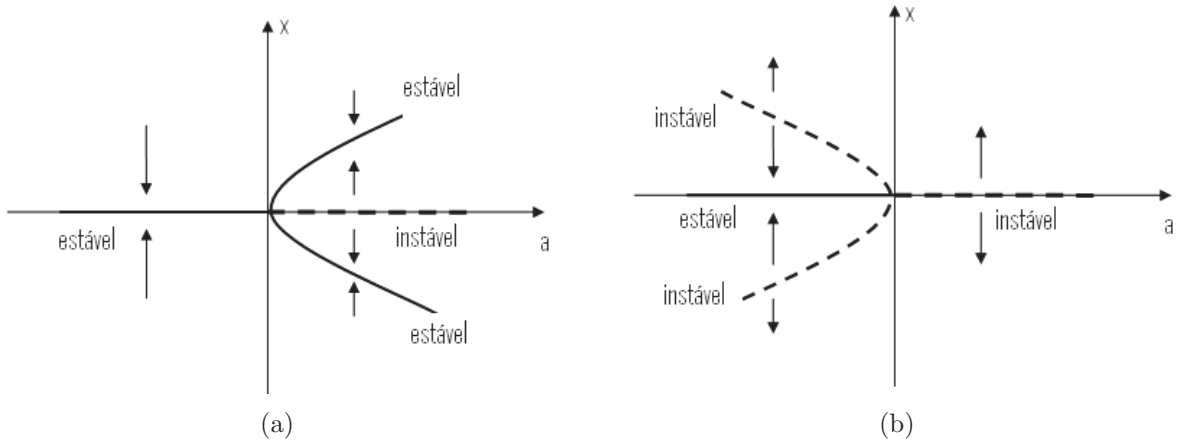
3.2.3 Bifurcação de Forquilha (*Pitchfork*)

Esse tipo de bifurcação, geralmente, ocorre em sistemas físicos que apresentam algum tipo de simetria. Em tais sistemas, um par de pontos de equilíbrio de mesma estabilidade pode aparecer ou desaparecer simultanemente, quando o parâmetro de controle passa por um valor crítico. A bifurcação de forquilha pode ser dividida em dois tipos: supercrítica e subcrítica. Considere, então, o seguinte exemplo:

Exemplo 3.

$$x' = ax - x^3 = f_a(x), \tag{3.10}$$

seus pontos de equilíbrio são $x = 0$ *e* $x = \pm\sqrt{a}$ *para* $a > 0$. *Tem-se* $\dfrac{df_a}{dx} = a - 3x^2$. *Então,* $\left[\dfrac{df_a}{dx}\right]_{x=0} = a$. *Logo* $x = 0$ *é instável para* $a > 0$, *sendo estável para* $a < 0$. *Para o equilíbrio* $x = \pm\sqrt{a}$, *temos que* $\left[\dfrac{df_a}{dx}\right]_{x=\pm\sqrt{a}} = -2a < 0$, *portanto, ambos os ramos são estáveis para* $a > 0$. *Assim temos que para* $(x, a) = (0, 0)$ *ocorre uma bifurcação supercrítica de forquilha, representada pela Figura 3.3(a), para o sistema (3.10).*



(a) (b)

Figura 3.3: Diagrama de bifurcação forquilha em $(x, a) = (0, 0)$. (a) Bifurcação supercrítica de forquilha. (b) Bifurcação subcrítica de forquilha.

Para a bifurcação subcrítica de forquilha, consideremos a seguinte equação

$$x' = ax + x^3 = f_a(x). \tag{3.11}$$

Os equilíbrios agora são dados por: $x = 0$ *e* $x = \pm\sqrt{a}$, *para* $a < 0$. *Assim, temos que* $\left[\dfrac{df_a}{dx}\right]_{x=0} = a$, *logo* $x = 0$ *é instável para* $a > 0$, *sendo estável para* $a < 0$. *Ao passo que,* $\left[\dfrac{df_a}{dx}\right]_{x=\pm\sqrt{a}} = -2a$, *portanto* $x = \pm\sqrt{a}$ *será instável, pois este ponto só existe para* $a < 0$. *Este tipo de bifurcação é representada pela Figura 3.3(b).*

3.2.4 Bifurcação de Hopf

Nesta seção apresentamos um estudo da bifurcação de Hopf quando o sistema de equações diferenciais ordinárias envolvido é n-dimensional. Para maior compreensão apresentamos primeiro o caso bidimensional. As definições e o método de projeção que apresentamos nesta seção foram baseados no livro de Kuznetsov [27].

Caso bidimensional

A bifurcação de Hopf ocorre quando, para um determinado valor de parâmetro, os autovalores associados a matriz jacobiana em torno do ponto de equilíbrio deixam de ser hiperbólicos e passam a ser imaginários puros. Através desta perda de estabilidade temos a criação de um ciclo limite. Esta bifurcação pode ser subdividida em dois tipos: Bifurcação de Hopf supercrítica e Bifurcação de Hopf subcrítica. Consideremos, então, o seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{array}{rcl} x^{'} &=& \mu x - y - x(x^2+y^2) \;=\; f_\mu(x,y), \\ y^{'} &=& \mu y + x - y(x^2+y^2) \;=\; g_\mu(x,y). \end{array} \tag{3.12}$$

O único equilíbrio do sistema (3.12) é a origem $(0,0)$. A matriz jacobiana calculada neste equilíbrio é dada por:

$$\left[\begin{array}{cc} \mu & -1 \\ 1 & \mu \end{array} \right]. \tag{3.13}$$

Os autovalores de (3.13) são $\lambda_{1,2} = \mu \pm i$. Assim, o equilíbrio é estável para $\mu < 0$ e passa a ser instável para $\mu > 0$. Logo, conclue-se que existe perda de estabilidade quando $\mu = 0$. Para $\mu > 0$, pode-se constatar a existência de um ciclo limite estável. Verifiquemos este fato utilizando coordenadas polares (r,θ) definidas por $x = r\cos\theta$, $y = r\,\mathrm{sen}\,\theta$. Substituindo estas coordenadas em (3.12), obtemos

$$\begin{array}{rcl} r^{'}\cos\theta - r\theta^{'}\,\mathrm{sen}\,\theta &=& -r\,\mathrm{sen}\,\theta + r\cos\theta(\mu - r^2), \\ r^{'}\,\mathrm{sen}\,\theta + r\theta^{'}\cos\theta &=& r\cos\theta + r\,\mathrm{sen}\,\theta(\mu - r^2). \end{array} \tag{3.14}$$

Multiplicando a primeira equação por $\cos\theta$, a segunda por $\mathrm{sen}\,\theta$ e somando-as obtemos

$$r^{'} = r(\mu - r^2).$$

Agora multiplicando a primeira equação de (3.14) por $-\,\mathrm{sen}\,\theta$, a segunda por $\cos\theta$ e somando-as, obtem-se

$$\theta^{'} = 1.$$

Então obtemos o seguinte sistema em coordenadas polares:

$$\begin{array}{rcl} r^{'} &=& r(\mu - r^2) \\ \theta^{'} &=& 1. \end{array} \tag{3.15}$$

Podemos analisar também este tipo de bifurcação introduzindo a variável complexa $z = x + iy$, considerando seu conjugado, $\overline{z} = x - iy$ e o valor de sua norma ao quadrado,

$|z|^2 = z\overline{z} = x^2 + y^2$. Utilizando os valores de $x^{'}$ e $y^{'}$, dados pelo sistema (3.12), temos que z satisfaz a seguinte equação diferencial

$$z^{'} = x^{'} + iy^{'} = \mu(x + iy) + i(x + iy) - (x + iy)(x^2 + y^2),$$

podemos então reescrever o sistema (3.12), na sua forma complexa

$$z^{'} = (\mu + i)z - z|z|^2. \tag{3.16}$$

Usando agora a representação $z = re^{i\theta}$, obtemos

$$z^{'} = r^{'}e^{i\theta} + ir\theta^{'}e^{i\theta}.$$

Substituindo o valor de z na equação (3.16), temos que

$$r^{'}e^{i\theta} + ir\theta^{'}e^{i\theta} = re^{i\theta}(\mu + i - r^2).$$

Assim, como feito em nossa primeira abordagem, podemos escrever o sistema (3.12) em sua forma polar

$$\begin{array}{rcl} r^{'} & = & r(\mu - r^2), \\ \theta^{'} & = & 1. \end{array} \tag{3.17}$$

Analisando o sistema (3.17), temos que sua primeira equação (a qual deve ser considerada apenas para $r \geq 0$) possui um ponto de equilíbrio dado por $r = 0$, para todos os valores de μ. Outro ponto de equilíbrio é dado por $r = \sqrt{\mu}$, para $\mu > 0$. Podemos notar que, $r^{'} < 0$ para $r > \sqrt{\mu}$ e $r^{'} > 0$ para $r < \sqrt{\mu}$. Assim, temos que existe uma órbita periódica para $\mu > 0$. Além disso, este sistema sempre possui um equilíbrio na origem que é um foco atrator se $\mu < 0$, um foco repulsor para $\mu > 0$ ou um foco atrator fraco, para o valor crítico $\mu = 0$. Para $\mu > 0$, a origem fica isolada por uma órbita fechada (ciclo limite) que é única e atratora. Este ciclo é uma circunferência centrada na origem e de raio $\sqrt{\mu}$. Todas as órbitas internas ou externas a este ciclo, com exceção da origem, tendem ao ciclo limite quando $t \to +\infty$.

Notemos que para $\mu = 0$ houve uma troca de estabilidade, passando-se de um equilíbrio estável para um ciclo limite estável, sendo que este ciclo limite envolve o equilíbrio que antes era estável e agora tornou-se instável para $\mu > 0$, caracterizando a bifurcação de Hopf supercrítica. Para a Bifurcação de Hopf subcrítica temos inicialmente um ponto de equilíbrio instável para $\mu > 0$ que passa a ser estável quando μ passa por $\mu = 0$, originando um ciclo limite instável. Tais situações são ilustradas nas Figuras 3.4 e 3.5.

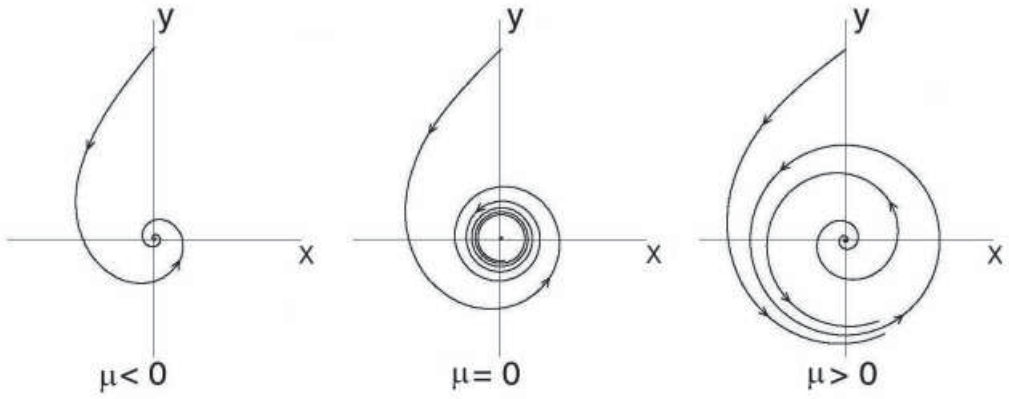


Figura 3.4: Bifurcação de Hopf supercrítica.

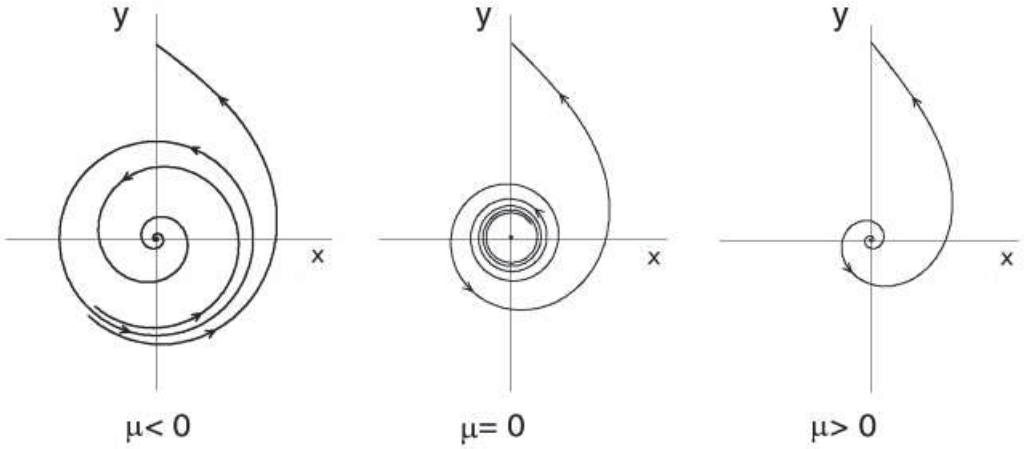


Figura 3.5: Bifurcação de Hopf subcrítica.

Definição 12. *Os sistemas (3.12), ou equivalentemente, (3.16) e (3.17), são denominados formas normais das bifurcações de Hopf.*

Definição 13. *Um ponto de equilíbrio x_0 do sistema*

$$x^{'} = f(x, \mu); \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad \mu \in \mathbb{R}^m, \tag{3.18}$$

onde assumimos que f é de classe C^∞ em $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m$, é chamado ponto de Hopf se a linearização deste sistema possuir um par de autovalores complexos conjugados com partes reais nulas, e os outros autovalores com partes reais diferentes de zero.

Considerando o sistema (3.12) em sua forma vetorial, isto é,

$$\begin{pmatrix} x^{'} \\ y^{'} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu & -1 \\ 1 & \mu \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} - (x^2 - y^2) \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} + O((\|x_*\|)^4), \tag{3.19}$$

em que, $x_* = (x, y)^T$, $\|x_*\|^2 = x^2 + y^2$, e $O(\|x_*^4\|)$ representa uma função suave cuja expansão de Taylor em x_* é iniciada com termos de ordem 4 ou superiores. Temos, então, o seguinte lema:

Lema 3. *O sistema (3.19) é localmente topologicamente equivalente em torno da origem a forma normal da bifurcação de Hopf, ou seja, ao sistema (3.12).*

Do Lema 3, podemos observar que os termos de ordem superior a três não afetam o comportamento da bifurcação que ocorre no sistema.

Vamos considerar agora, o sistema

$$x^{'} = f(x, \mu),\ x = (x_1, x_2)^T \in \mathbb{R}^2,\ \mu \in \mathbb{R},$$

com f suave, possuindo para $\mu = 0$ o equilíbrio $x = 0$ com autovalores $\lambda_{1,2} = \pm i\omega_0, \omega_0 > 0$. De acordo com o Teorema da Função Implícita, uma vez que, $\lambda = 0$ não é um autovalor da matriz Jacobiana, o sistema tem um único equilíbrio $x_0(\mu)$ em alguma vizinhança da origem para todo $|\mu|$ suficientemente pequeno. Podemos, então, através de uma mudança de coordenadas, levar este equilíbrio para a origem. Assim, vamos assumir, sem perda de generalidade, que $x = x_0$ é ponto de equilíbrio do sistema para $|\mu|$ suficientemente pequeno.

Assim, temos que o sistema pode ser escrito como

$$x^{'} = A(\mu)x + F(x, \mu), \tag{3.20}$$

em que F é uma função suave cujos componentes $F_{1,2}$, tem expansão de Taylor em x começando com os termos de primeira ordem, $F = O(\|x\|)$. A matriz Jacobiana $A(\mu)$ pode ser escrita como

$$A(\mu) = \begin{pmatrix} a(\mu) & b(\mu) \\ c(\mu) & d(\mu) \end{pmatrix},$$

sendo seus elementos funções suaves de μ. Os autovalores de $A(\mu)$, são as raízes do polinômio

$$\lambda^2 - \sigma\lambda + \Delta = 0,$$

em que, $\sigma = \sigma(\mu) = a(\mu) + d(\mu) = \operatorname{tr} A(\mu)$, e $\Delta = \Delta(\mu) = a(\mu)d(\mu) - b(\mu)c(\mu) = \det A(\mu)$. Logo,

$$\lambda_{1,2}(\mu) = \frac{1}{2}\left(\sigma(\mu) \pm \sqrt{\sigma^2(\mu) - 4\Delta(\mu)}\right).$$

A condição para a bifurcação de Hopf implica que

$$\sigma(0) = 0,\ \Delta(0) = \omega_0^2 > 0.$$

Para $|\mu|$ pequeno, temos que

$$\alpha(\mu) = \frac{1}{2}\sigma(\mu),\ \omega(\mu) = \frac{1}{2}\sqrt{\sigma^2(\mu) - 4\Delta(\mu)},$$

obtendo assim, a seguinte representação para os autovalores

$$\lambda_1(\mu) = \lambda(\mu),\ \lambda_2(\mu) = \overline{\lambda(\mu)},$$

em que,

$$\lambda(\mu) = \alpha(\mu) + i\omega(\mu),\ \alpha(0) = 0 \text{ e } \omega(0) = \omega_0 > 0.$$

Lema 4. *Através da introdução de uma variável complexa z, o sistema (3.20) pode ser escrito, para $|\mu|$ suficientemente pequeno, como*

$$z' = \lambda(\mu)z + g(z, \overline{z}, \mu), \tag{3.21}$$

em que, $g = O(|z|^2)$ é uma função suave de $(z, \overline{z}, \mu)$.

Demonstração. Seja $q(\mu) \in \mathbb{C}^2$ um autovetor complexo de $A(\mu)$ correspondente ao autovalor $\lambda(\mu)$, dado por:

$$A(\mu)q(\mu) = \lambda(\mu)q(\mu),$$

e seja $p(\mu) \in \mathbb{C}^2$ um autovetor da matriz transposta $A^T(\mu)$ correspondente ao autovalor $\overline{\lambda(\mu)}$, isto é,

$$A^T(\mu)p(\mu) = \overline{\lambda}(\mu)p(\mu).$$

E sempre possível normalizar p em relação a q, tal que

$$\langle p(\mu), q(\mu)\rangle = 1, \tag{3.22}$$

em que $\langle p, q\rangle = \overline{p_1}q_1 + \overline{p_2}q_2$ é o produto interno usual em $\mathbb{C}^2$. Qualquer vetor $x \in \mathbb{R}^2$ pode ser representado unicamente, para todo μ pequeno, como

$$x = zq(\mu) + \overline{z}\,\overline{q}(\mu), \tag{3.23}$$

para algum complexo z. Temos então, a seguinte fórmula para determinarmos z:

$$z = \langle p(\mu), x\rangle . \tag{3.24}$$

Para verificar esta fórmula, notemos que, através da igualdade (3.23), temos

$$\langle p, x\rangle = \langle p, zq + \overline{z}\,\overline{q}\rangle = \langle p, zq\rangle + \langle p, \overline{z}\,\overline{q}\rangle$$

$$\Leftrightarrow \langle p, x\rangle = z\langle p, q\rangle + \overline{z}\langle p, \overline{q}\rangle .$$

Da igualdade (3.22), temos que $\langle p, q\rangle = 1$, logo basta provarmos que $\langle p, \overline{q}\rangle = 0$. De fato,

$$\langle p, \overline{q}\rangle = \left\langle p, \frac{1}{\lambda}A\overline{q}\right\rangle = \frac{1}{\overline{\lambda}}\langle A^T p, \overline{q}\rangle = \frac{\lambda}{\overline{\lambda}}\langle p, \overline{q}\rangle$$

$$\Leftrightarrow \left(1 - \frac{\lambda}{\overline{\lambda}}\right)\langle p, \overline{q}\rangle = 0.$$

Como $\lambda \neq \overline{\lambda}$, pois para $|\mu|$ suficientemente pequeno temos que $\omega(\mu) > 0$, podemos concluir que

$$\langle p, \overline{q}\rangle = 0. \tag{3.25}$$

Assim, utilizando as igualdades (3.20), (3.22), (3.23), (3.24) e (3.25) temos que a variável complexa z satisfaz a equação

$$\begin{aligned}
z' &= \left\langle p(\mu), x' \right\rangle \\
&= \langle p, Ax + F(x)\rangle \\
&= \langle p, Ax\rangle + \langle p, F(x)\rangle \\
&= \langle p, A(zq + \overline{z}\,\overline{q})\rangle + \langle p, F(zq + \overline{z}\,\overline{q})\rangle \\
&= \langle p, A(zq)\rangle + \langle p, A(\overline{z}\,\overline{q})\rangle + \langle p, F(zq + \overline{z}\,\overline{q})\rangle \\
&= \langle p, z\lambda q\rangle + \left\langle p, \overline{z}\,\overline{\lambda}\overline{q}\right\rangle + \langle p, F(zq + \overline{z}\,\overline{q})\rangle \\
&= \lambda z\,\langle p, q\rangle + \overline{\lambda}\,\overline{z}\;\langle p, \overline{q}\rangle + \langle p, F(zq + \overline{z}\,\overline{q})\rangle \\
&= \lambda(\mu)z + \langle p(\mu), F(zq(\mu) + \overline{z}\,\overline{q}(\mu), \mu)\rangle\,,
\end{aligned}$$

obtendo assim, a equação (3.21), com $g(z, \overline{z}, \mu) = \langle p(\mu), F(zq(\mu) + \overline{z}\,\overline{q}(\mu), \mu)\rangle$. □

Escrevendo g em série de Taylor nas duas variáveis complexas (z e $\overline{z}$), temos que

$$g(z, \overline{z}, \mu) = \sum_{k+\ell\geq 2} \frac{1}{k!\ell!} g_{k\ell}(\mu) z^k\, \overline{z}^{\ell},$$

em que,

$$g_{k\ell}(\mu) = \frac{\partial^{k+\ell}}{\partial z^k \partial \overline{z}^{\ell}}\, \langle p(\mu), F(zq(\mu) + \overline{z}\,\overline{q}(\mu), \mu)\rangle\Big|_{z=0},$$

para $k + \ell \geq 2,\ k, \ell = 0, 1, \ldots$.

Suponha que, para $\mu = 0$, a função $F(x, \mu)$ da equação (3.20) seja representada na forma

$$F(x, 0) = \frac{1}{2}B(x, x) + \frac{1}{2}C(x, x, x) + \frac{1}{24}D(x, x, x, x) + O(\|x\|^5),$$

em que, $B(x, y), C(x, y, z), D(x, y, z, u)$ são funções multilineares simétricas de $x, y, z, u \in \mathbb{R}^2$. Em coordenadas, temos

$$\begin{aligned}
B_i(x, y) &= \sum_{j,k=1}^{2} \frac{\partial^2 F_i(\xi, 0)}{\partial \xi_j \partial \xi_k}\Big|_{\xi=0} x_j y_k, \quad i = 1, 2, \\
C_i(x, y, z) &= \sum_{j,k,\ell=1}^{2} \frac{\partial^3 F_i(\xi, 0)}{\partial \xi_j \partial \xi_k \partial \xi_\ell}\Big|_{\xi=0} x_j y_k z_\ell, \quad i = 1, 2, \\
D_i(x, y, z, u) &= \sum_{j,k,\ell,r=1}^{2} \frac{\partial^4 F_i(\xi, 0)}{\partial \xi_j \partial \xi_k \partial \xi_\ell \partial \xi_r}\Big|_{\xi=0} x_j y_k z_\ell u_r, \quad i = 1, 2,
\end{aligned}$$

Então,

$$B(zq + \overline{z}\,\overline{q}, zq + \overline{z}\,\overline{q}) = z^2 B(q, q) + 2z\overline{z} + B(q, \overline{z}) + \overline{z}^2 B(\overline{z}, \overline{z})$$

$$C(zq + \overline{z}\,\overline{q}, zq + \overline{z}\,\overline{q}, zq + \overline{z}\,\overline{q}) = z^3 C(q, q, q) + 3z^2\overline{z}C(q, q, \overline{q}) + 3z\overline{z}^2 C(q, \overline{q}, \overline{q}) + \overline{z}^3 C(\overline{q}, \overline{q}, \overline{q}),$$

em que, $q = q(0)$, $p = p(0)$, logo, os coeficientes de Taylor g_{kl}, $2 \leq k + j \leq 4$ dos termos quadráticos em $g(z, \overline{z}, 0)$ podem ser expressos, pelas seguintes fórmulas,

$$g_{20} = \langle p, B(q,q)\rangle\,,\ g_{11} = \langle p, B(q,\overline{q})\rangle\,,\ g_{02} = \langle p, B(\overline{q},\overline{q})\rangle\,,$$

$$g_{30} = \langle p, C(q,q,q)\rangle\,,\ g_{21} = \langle p, C(q,q,\overline{q})\rangle\,,\ g_{12} = \langle p, C(q,\overline{q},\overline{q})\rangle\,,\ g_{03} = \langle p, C(\overline{q},\overline{q},\overline{q})\rangle\,.$$

No que segue, faremos mudanças de coordenadas (complexas) não-lineares que irão simplificar a equação (3.21). Primeiramente, iremos remover todos os termos quadráticos, através do seguinte lema.

Lema 5. *A equação*

$$z^{'} = \lambda z + \frac{g_{20}}{2} z^2 + g_{11} z\overline{z} + \frac{g_{02}}{2}\overline{z}^2 + O(|z|^3), \tag{3.26}$$

em que, $\lambda = \lambda(\mu) = \alpha(\mu) + i\omega(\mu)$, $\alpha(0) = 0$, $\omega(0) = \omega_0 > 0$ *e* $g_{ij} = g_{ij}(\mu)$, *pode ser transformada, pela mudança de coordenadas complexa*

$$z = w + \frac{h_{20}}{2} w^2 + h_{11} w\overline{w} + \frac{h_{02}}{2}\overline{w}^2,$$

para $|\mu|$ *suficientemente pequeno, na equação sem termos quadráticos*

$$w^{'} = \lambda w + O(|w|^3).$$

Demonstração. A mudança de variável inversa é dada por

$$w = z - \frac{h_{20}}{2} z^2 - h_{11} z\overline{z} - \frac{h_{02}}{2}\overline{z}^2 + O(|z|^3).$$

Logo, temos que

$$\begin{aligned} w^{'} &= z^{'} - h_{20} z z' - h_{11}(\overline{z} z' + z\overline{z}^{'}) - h_{02}\overline{z}\,\overline{z}^{'} + \ldots \\ &= \lambda z + \left(\frac{g_{20}}{2} - \lambda h_{20}\right) z^2 + \left(g_{11} - \lambda h_{11} - \overline{\lambda} h_{11}\right) z\overline{z} + \left(\frac{g_{02}}{2} - \overline{\lambda} h_{02}\right)\overline{z}^2 + \ldots \\ &= \lambda w + \frac{1}{2}(g_{20} - \lambda h_{20}) w^2 + (g_{11} - \overline{\lambda} h_{11}) w\overline{w} + \frac{1}{2}(g_{02} - (2\overline{\lambda} - \lambda) h_{02})\overline{w}^2 + O(|w|^3). \end{aligned}$$

Escolhendo, então

$$h_{20} = \frac{g_{20}}{\lambda},\ h_{11} = \frac{g_{11}}{\overline{\lambda}},\ h_{02} = \frac{g_{02}}{2\overline{\lambda} - \lambda},$$

eliminamos os termos quadráticos de (3.26). Essas substituições são sempre possíveis, pois, os denominadores são sempre diferentes de zero, para $|\mu|$ suficientemente pequeno, uma vez que, $\lambda(0) = i\omega_0$, com $\omega_0 > 0$. □

Assumindo que removemos todos os termos quadráticos, vamos tentar eliminar os termos cúbicos também. Isto é "quase"possível: Há apenas um termo "resistente", como mostra o lema a seguir.

Lema 6. *A equação*

$$z' = \lambda z + \frac{g_{30}}{6}z^3 + \frac{g_{21}}{2}z^2\overline{z} + \frac{g_{12}}{2}z\overline{z}^2 + \frac{g_{03}}{6}\overline{z}^3 + O(|z|^4), \tag{3.27}$$

em que, $\lambda = \lambda(\mu) = \alpha(\mu) + i\omega(\mu)$, $\alpha(0) = 0$, $\omega(0) = \omega_0 > 0$ *e* $g_{ij} = g_{ij}(\mu)$, *pode ser transformada, pela mudança de coordenadas complexa*

$$z = w + \frac{h_{30}}{6}w^3 + \frac{h_{21}}{2}w^2\overline{w} + \frac{h_{12}}{2}w\overline{w}^2 + \frac{h_{03}}{6}\overline{w}^3,$$

para $|\mu|$ *suficientemente pequeno, na equação com apenas um termo cúbico,*

$$w' = \lambda w + c_1 w^2\overline{w} + O(|w|^4),$$

em que, $c_1 = c_1(\mu)$.

Demonstração. A transformação inversa é dada pela expressão

$$w = z - \frac{h_{30}}{6}z^3 - \frac{h_{21}}{2}z^2\overline{z} - \frac{h_{12}}{2}z\overline{z}^2 - \frac{h_{03}}{6}\overline{z}^3 + O(|z|^4).$$

Assim, temos que

$$\begin{aligned}
w' &= z' - \frac{{h_{30}}^2}{z}z' - \frac{h_{21}}{2}z^2\overline{z} - \frac{h_{12}}{2}z\overline{z}^2 - \frac{h_{03}}{6}\overline{z}^3(2z\overline{z}z' + z'\overline{z}') - \frac{h_{12}}{2}(\overline{z}^2 z' + 2z\overline{z}\,\overline{z}') \\
&\quad -\frac{h_{03}}{2}\overline{z}^2\,\overline{z}' + \dots \\
&= \lambda z + \left(\frac{g_{30}}{6} - \lambda\frac{h_{30}}{2}\right)z^3 + \left(\frac{g_{21}}{2} - \lambda h_{21} - \overline{\lambda}\frac{h_{21}}{2}\right)z^2\overline{z} + \left(\frac{g_{12}}{2} - \lambda\frac{h_{12}}{2} - \overline{\lambda}h_{12}\right)z\overline{z}^2 \\
&\quad + \left(\frac{g_{03}}{6} - \overline{\lambda}\frac{h_{03}}{2}\right)\overline{z}^3 + \dots \\
&= \lambda w + \frac{1}{6}(g_{30} - 2\lambda h_{30})w^3 + \frac{1}{2}(g_{21} - (\lambda + \overline{\lambda})h_{21})w^2\overline{w} + \frac{1}{2}(g_{12} - 2\overline{\lambda}h_{12})w\overline{w}^2 \\
&\quad + \frac{1}{6}(g_{03} + (\lambda - 3\overline{\lambda})h_{03})\overline{w}^3 + O(|w|^4).
\end{aligned}$$

Fazendo as substituições,

$$h_{30} = \frac{g_{30}}{2\lambda},\ h_{12} = \frac{g_{12}}{2\overline{\lambda}},\ h_{03} = \frac{g_{03}}{3\overline{\lambda} - \lambda},$$

eliminamos todos os termos cúbicos com exceção do termo $w^2\overline{w}$, o qual será tratado separadamente. As substituições são válidas, pois, os denominadores envolvidos não se anulam, para todo $|\mu|$ suficientemente pequeno.

Uma tentativa de eliminar o termo $w^2\overline{w}$ seria escolher

$$h_{21} = \frac{g_{21}}{\lambda + \overline{\lambda}}.$$

Isto é possível para $\mu \neq 0$ pequeno, porém quando $\mu = 0$ o denominador se anula, pois, $\lambda(0) + \overline{\lambda}(0) = i\omega_0 - i\omega_0$. Portanto, para obtermos uma transformação que dependa suavemente de μ, escolhemos $h_{21} = 0$, o que resulta em

$$c_1 = \frac{g_{21}}{2}.$$

□

Definição 14. *O termo $w^2\overline{w}$ é chamado de termo ressonante.*

Combinando os dois lemas anteriores, temos o seguinte resultado:

Lema 7 (Forma Normal de Poincaré para a Bifurcação de Hopf)**.** *A equação*

$$z' = \lambda z + \sum_{2 \leq k+\ell \leq 3} \frac{1}{k!\ell!} g_{k\ell} z^k \overline{z}^\ell + O(|z|^4), \tag{3.28}$$

em que, $\lambda = \lambda(\mu) = \alpha(\mu) + i\omega(\mu)$, $\alpha(0) = 0$, $\omega(0) = \omega_0 > 0$ e $g_{ij} = g_{ij}(\mu)$, pode ser transformada, pela mudança de coordenadas

$$z = w + \frac{h_{20}}{2} w^2 + h_{11} w\overline{w} + \frac{h_{02}}{2}\overline{w}^2 + \frac{h_{30}}{6} w^3 + \frac{h_{12}}{2} w\overline{w}^2 + \frac{h_{03}}{6}\overline{w}^3,$$

para todo $|\mu|$ suficientemente pequeno, na equação com somente um termo cúbico:

$$w' = \lambda w + c_1 w^2 \overline{w} + O(|w|^4), \tag{3.29}$$

em que, $c_1 = c_1(\mu)$.

Demonstração. Obviamente, uma composição das transformações definidas nos Lemas 5 e 6 resolve o problema. Primeiramente, façamos a transformação

$$z = w + \frac{h_{20}}{2} w^2 + h_{11} w\overline{w} + \frac{h_{02}}{2}\overline{w}^2, \tag{3.30}$$

com

$$h_{20} = \frac{g_{20}}{\lambda},\ h_{11} = \frac{g_{11}}{\overline{\lambda}},\ h_{02} = \frac{g_{02}}{2\overline{\lambda} - \lambda},$$

definidas no Lema 5. Isto anulará todos os termos quadráticos, porém também alterará os coeficientes de termos cúbicos. Representaremos o coeficiente $w^2\overline{w}$ por $\frac{1}{2}\widetilde{g}_{21}$. Ao aplicarmos o Lema 6 eliminamos todos os termos cúbicos exceto o termo $\frac{1}{2}\widetilde{g}_{21}$, que é o termo ressonante. □

Lema 8. *O coeficiente $c_1(\mu)$ da equação (3.29), para $\mu = 0$, é dado por*

$$c_1(0) = \frac{i}{2\omega_0}\left(g_{20}g_{11} - 2|g_{11}|^2 - \frac{1}{3}|g_{02}|^2\right) + \frac{g_{21}}{2}. \tag{3.31}$$

Demonstração. Diferenciando (3.30), obtemos

$$z' = w' + h_{20}ww' + h_{11}(w'\overline{w} + w\overline{w}') + h_{02}\overline{w}\overline{w}'.$$

Substituindo w' e $\overline{w}'$ e levando em conta (3.29), obtemos

$$\begin{aligned} z' &= \lambda w + (\left(\frac{\lambda h_{20} + g_{20}}{2}\right)w^2 + (\lambda h_{11} + g_{11})w\overline{w} + (\overline{\lambda}h_{02} + \frac{g_{02}}{2})\overline{w}^2 \\ &\quad + \left[g_{20}h_{11} + g_{11}\left(\frac{h_{20}}{2} + \overline{h_{11}}\right) + \frac{g_{02}\overline{h_{02}}}{2} + \frac{g_{21}}{2}\right]w^2\overline{w} + \ldots \end{aligned}$$

Comparando os coeficientes do termo cúbico $w^2\overline{w}$ nas duas equações obtidas anteriormente, e utilizando $h_{20} = \dfrac{g_{20}}{\lambda}$, $h_{11} = \dfrac{g_{11}}{\overline{\lambda}}$, $h_{02} = \dfrac{g_{02}}{2\overline{\lambda} - \lambda}$, temos

$$\begin{aligned} c_1(\mu) &= g_{20}h_{11} + g_{11}\left(\frac{h_{20}}{2} + \overline{h_{11}}\right) + \frac{g_{02}\overline{h_{11}}}{2} + \frac{g_{21}}{2} \\ &= \frac{g_{20}g_{11}(2\lambda + \overline{\lambda})}{2|\lambda|^2} + \frac{|g_{11}|}{\lambda} + \frac{|g_{02}|^2}{2}(2\lambda + \overline{\lambda}) + \frac{g_{21}}{2}. \end{aligned}$$

Para $\mu = 0$, temos que $\lambda(0) = i\omega_0$, logo

$$c_1(0) = \frac{i}{2\omega_0}\left(g_{20}g_{11} - 2|g_{11}|^2 - \frac{1}{3}|g_{02}|^2\right) + \frac{g_{21}}{2}. \tag{3.32}$$

□

Agora queremos transformar a Forma Normal de Poincaré na Forma Normal da Bifurcação de Hopf.

Lema 9. *Consideremos a equação*

$$\frac{dw}{dt} = (\alpha(\mu) + i\omega(\mu))w + c_1(\mu)w|w|^2 + O(|w|^4), \tag{3.33}$$

em que, $\alpha(0) = 0$, e $\omega(0) = \omega_0 > 0$.

Suponhamos que $\alpha'(0) \neq 0$ e que Re $c_1(0) \neq 0$ *, onde* Re $c_1(0)$ *significa a parte real de $c_1(0)$. Então (3.33) pode ser transformada, por mudança de coordenada, na equação*

$$\frac{du}{d\theta} = (\beta + i)u + su|u|^2 + O(|u|^4), \tag{3.34}$$

em que u é a nova coordenada complexa, e θ, β são os novos tempos e parâmetros, respectivamente, e $s = sinal$ [Re $c_1(0)$] $= \pm 1$.

Demonstração. Considere um novo tempo $\tau = \omega(\mu)t$. A direção de τ é preservada, pois $\omega(\mu) > 0$, para todo $|\mu|$ suficientemente pequeno. Assim,

$$\begin{aligned}
\frac{dw}{d\tau} &= \frac{dw}{dt}\frac{dt}{d\tau} \\
&= \left[(\alpha(\mu) + i\omega(\mu))w + c_1(\mu)w|w|^2 + O(|w|^4)\right]\frac{1}{\omega(\mu)} \\
&= \frac{\alpha(\mu) + i\omega(\mu)}{\omega(\mu)}w + \frac{c_1(\mu)}{\omega(\mu)}w|w|^2 + O(|w|^4) \\
&= (\beta + i)w + d_1(\beta)w|w|^2 + O(|w|^4),
\end{aligned}$$

em que

$$\beta = \beta(\mu) = \frac{\alpha(\mu)}{\omega(\mu)},\ d_1(\beta) = \frac{c_1(\mu(\beta))}{\omega(\mu(\beta))}.$$

Podemos considerar β como novo parâmetro, pois,

$$\beta(0) = 0,\ \beta'(0) = \frac{\alpha'(0)}{\omega(0)} \neq 0,$$

e, portanto, o Teorema da Função Inversa garante a existência local e suave de μ como função de β. Note que d_1 é complexo.

Vamos, novamente reparametrizar o tempo através da mudança $\theta = \theta(\tau, \beta)$, em que

$$d\theta = (1 + e_1(\beta)|w|^2)d\tau,$$

com $e_1(\beta) = \text{Im } d_1(\beta)$, sendo Im $d_1(\beta)$ a parte imaginária de $d_1(\beta)$.

Agora, considerando a expansão de $\dfrac{1}{(1 + e_1(\beta)|w|^2)}$, para w próximo de zero, obtemos

$$\begin{aligned}
\frac{dw}{d\theta} &= \frac{dw}{d\tau}\frac{\tau}{d\theta} \\
&= [(\beta + i)w + d_1(\beta)w|w|^2 + O(|w|^4)]\frac{1}{(1 + e_1(\beta)|w|^2)} \\
&= [(\beta + i)w + d_1(\beta)w|w|^2 + O(|w|^4)][1 - e_1(\beta)|w|^2 - e_1^2(\beta)|w|^4 + \ldots]
\end{aligned}$$

Como $e_1(\beta) = \text{Im } d_1(\beta)$, encontramos

$$\begin{aligned}
\frac{dw}{d\theta} &= (\beta + i)w + d_1(\beta)w|w|^2 - (\beta + i)e_1(\beta)w|w|^2 + O(|w|^4) \\
&= (\beta + i)w + (\text{Re } d_1(\beta) - \beta e_1(\beta))w|w|^2 + O(|w|^4).
\end{aligned}$$

Portanto,

$$\frac{dw}{d\theta} = (\beta + i)w + l_1(\beta)w|w|^2 + O(|w|^4),$$

em que $l_1(\beta) = \text{Re } d_1(\beta) - \beta e_1(\beta)$, é um número real, com $l_1(0) = \text{Re } d_1(0)$, assim temos que,

$$l_1(0) = \text{Re}\left(\frac{c_1(\mu(0))}{\omega(\mu(0))}\right) = \text{Re}\ \frac{c_1(0)}{\omega(0)}. \tag{3.35}$$

Introduzindo a nova variável complexa u, dada por:

$$w = \frac{u}{\sqrt{|l_1(\beta)|}},$$

a qual é possível, pois Re $c_1(0) \neq 0$, logo, $l_1(0) \neq 0$. Assim, temos a equação da forma desejada:

$$\frac{du}{d\theta} = (\beta + i)u + \frac{l_1(\beta)}{|l_1(\beta)|}u|u|^2 + O(|u|^4) = (\beta + i)u + su|u|^2 + O(|u|^4),$$

com $s = sinal\ l_1(0) = sinal$ Re $c_1(0)$. □

Definição 15. *A função real $l_1(\beta)$ é chamada de primeiro coeficiente de Lyapunov.*

Segue da equação (3.35) que o primeiro coeficiente de Lyapunov em $\beta = 0$, pode ser calculado pela fórmula

$$l_1(0) = \frac{1}{2\omega_0^2}\mathrm{Re}(ig_{20}g_{11} + \omega_0 g_{21}). \tag{3.36}$$

Reunindo os resultados anteriores, podemos enunciar o seguinte teorema.

Teorema 4 (Teorema de Hopf)**.** *Suponhamos que o sistema bidimensional*

$$\frac{dx}{dt} = f(x, \mu), x \in \mathbb{R}^2, \mu \in \mathbb{R}, \tag{3.37}$$

com f suave, tendo a singularidade $x = 0$, para todo $|\mu|$ suficientemente pequeno, com autovalores

$$\lambda_{1,2}(\mu) = \alpha(\mu) \pm i\omega(\mu),$$

em que $\alpha(0) = 0$, $\omega(0) = \omega_0 > 0$, satisfazendo as condições

1. $\alpha^{'}(0) \neq 0$ *(transversalidade);*
2. $l_1(0) \neq 0$, *em que l_1 é o primeiro coeficiente de Lyapunov (Condição de nâo degenerescência).*

Então, existem coordenadas invertíveis, mudanças de parâmetros e uma reparametrização do tempo transformando (3.37) em

$$\frac{d}{d\tau}\begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta & -1 \\ 1 & \beta \end{pmatrix}\begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \end{pmatrix} \pm (y_1^2 + y2^2)\begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \end{pmatrix} + O(\|y\|^4).$$

A seguir, apresentamos um resultado mais geral.

Teorema 5 (Forma Normal da Bifurcação de Hopf)**.** *Qualquer sistema bidimensional*

$$x^{'} = f(x, \mu), \tag{3.38}$$

tendo em $\mu = 0$ o equilíbrio $x = 0$, com autovalores

$$\lambda_{1,2}(0) = \pm i\omega_0,\ \omega_0 > 0,$$

é localmente topologicamente equivalente em torno da origem, a uma das seguintes formas normais

$$\begin{pmatrix} y_1' \\ y_2' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta & -1 \\ 1 & \beta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \end{pmatrix} \pm (y_1^2 + y2^2) \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \end{pmatrix}.$$

Observação 1. *A demonstração do Teorema 5 foi omitida, mas detalhes, podem ser encontrados em [27].*

Os últimos dois teoremas, juntamente com a análise da forma normal e a fórmula dada por (3.36) para $l_1(0)$ nos fornecem todas as ferramentas necessárias para análise da bifurcação de Hopf em sistemas genéricos bidimensionais. Agora veremos como lidar com este tipo de bifurcação para sistemas n-dimensionais onde $n > 2$. Faremos isso utilizando o método de projeção, que é apresentado a seguir.

Método de Projeção

O método de projeção tem como base a transformação do sistema,

$$x' = f(x, \mu),\ x \in \mathbb{R}^n \text{ e } \mu \in \mathbb{R}^m,$$

em uma base formada por seus autovetores generalizados e, posteriormente, na projeção deste sistema usando apenas os autovetores correspondentes aos autovalores críticos (único par de autovalores com partes reais nulas) para restringí-lo ao caso bidimensional já estudado.

Consideremos então o seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias

$$x' = Ax + F(x), x \in \mathbb{R}^n, \tag{3.39}$$

em que $F(x) = O(\|x\|^2)$ é uma função suave e A corresponde à parte linear do sistema, com um ponto de equilíbrio não hiperbólico $x = 0$ e um par de autovalores puramente imaginários $\lambda_{1,2} = \pm i\omega_0,\ \omega_0 > 0$, e ainda, que não tenha outros autovalores sobre o eixo imaginário. Seja $q \in \mathbb{C}^n$ um autovetor complexo correspondente a λ_1. Então,

$$Aq = i\omega_0 q,\ A\overline{q} = -i\omega_0 \overline{q}.$$

Introduzimos também o autovetor adjunto $p \in \mathbb{C}^n$, tal que,

$$A^t p = -i\omega_0 p,\ A^t \overline{p} = i\omega_0 \overline{p},$$

satisfazendo

$$\langle p, q \rangle = 1,$$

em que $\langle p, q \rangle = \sum_i^n \overline{p}_i q_i$ é o produto interno canônico de $\mathbb{C}^n$. O autoespaço real generalizado T^c, correspondente ao par de autovalores $\lambda_{1,2} = \pm i\omega_0$ da matriz A, tem dimensão real dois e é gerado por $\mathrm{Re}(q), \mathrm{Im}(q)$. O autoespaço real generalizado T^{su}, correspondente a todos os outros autovalores de A, possui dimensão real $n - 2$.

Como $\mathbb{R}^n = T^c \oplus T^{su}$, dado $x \in \mathbb{R}^n$,podemos escrever

$$x = zq + \overline{z}\,\overline{q} + y_{su},$$

em que $z \in \mathbb{C}$, $\overline{z}\,\overline{q} \in T^c$ e $y_{su} \in T^{su}$. Agora, desejamos explicitar y e z com relação a x. Para isso, necessitamos do seguinte lema:

Lema 10. *$y \in T^{su}$ se, e só se, $\langle p, y\rangle = 0$.*

Demonstração. A demonstração do Lema 10, pode ser encontrada em Kuznetsov [27]. □

Utilizando o Lema 10, dado $x = zq + \overline{z}\,\overline{q} + y$, $z \in \mathbb{C}$, $zq + \overline{z}\,\overline{q} \in T^c$ e $y \in T^{su}$, podemos explicitar y e z com relação a x como segue

$$\langle p, x\rangle = \langle p, zq + \overline{z}\,\overline{q} + y\rangle = \langle p, zq\rangle + \langle p, \overline{z}\,\overline{q}\rangle + \langle p, y\rangle .$$

Porém, $\langle p, y\rangle = 0$, pois $y \in T^{su}$. Logo,

$$\langle p, x\rangle = \langle p, zq\rangle + \langle p, \overline{z}\,\overline{q}\rangle = z\,\langle p, q\rangle + \overline{z}\,\langle p, \overline{q}\rangle = z,$$

pois, $\langle p, q\rangle = 1$ e $\langle p, \overline{q}\rangle = 0$. Portanto, ficamos com o sistema

$$\begin{array}{rcl} z &=& \langle p, x\rangle \\ y &=& x - \langle p, x\rangle\, q - \langle \overline{p}, x\rangle\, \overline{q}. \end{array} \tag{3.40}$$

Lema 11. *Nas coordenadas de (3.40), o sistema (3.39) é dado por*

$$\begin{array}{rcl} z' &=& i\omega_0 z + \langle p, F(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y)\rangle \\ y' &=& Ay + F(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y) - \langle p, F(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y)\rangle\, q - \langle \overline{p}, F(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y)\rangle\, \overline{q}. \end{array} \tag{3.41}$$

Demonstração. Diferenciando z e considerando que se $y \in T^{su} \Rightarrow Ay \in T^{su} \Rightarrow \langle p, Ay\rangle = 0$, então, temos

$$\begin{array}{rcl} z' &=& \left\langle p, x' \right\rangle \\ &=& \langle p, Ax + F(x)\rangle = \langle p, Ax\rangle + \langle p, F(x)\rangle \\ &=& \langle p, A(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y)\rangle + \langle p, F(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y)\rangle \\ &=& \langle p, zAq\rangle + \langle p, \overline{z}A\overline{q}\rangle + \langle p, Ay\rangle + \langle p, F(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y)\rangle \\ &=& z\,\langle p, i\omega_0 q\rangle + \overline{z}\,\langle p, -i\omega_0\overline{q}\rangle + \langle p, F(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y)\rangle \\ &=& i\omega_0 z\,\langle p, q\rangle - i\omega_0\overline{z}\,\langle p, \overline{q}\rangle + \langle p, F(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y)\rangle \\ &=& i\omega_0 z + \langle p, F(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y)\rangle . \end{array}$$

Por outro lado, considerando que $\langle p, Ay\rangle$, $\langle \overline{p}, Ay\rangle$, $\langle p, Ay\rangle$, $\langle \overline{p}, \overline{q}\rangle$, $\langle p, \overline{q}\rangle$, e $\langle \overline{p}, q\rangle$

são todos nulos, temos que:

$$\begin{aligned}
y^{'} &= x^{'} - \left\langle p, x^{'} \right\rangle q - \left\langle \overline{p}, x^{'} \right\rangle \overline{q} \\
&= Ax + F(x) - \langle p, Ax + F(x)\rangle\, q - \langle \overline{p}, Ax + F(x)\rangle\, \overline{q} \\
&= A(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y) + F(x) - \langle p, A(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y) + F(x)\rangle\, q \\
&\quad - \langle \overline{p}, A(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y) + F(x)\rangle\, \overline{q} \\
&= Azq + A\overline{z}\,\overline{q} + Ay + F(x) - \langle p, zAq\rangle\, q - \langle p, \overline{z}A\overline{q}\rangle\, q - \langle p, Ay\rangle\, q - \langle p, F(x)\rangle\, q \\
&\quad - \langle \overline{p}, zAq\rangle\, \overline{q} - \langle \overline{p}, \overline{z}A\overline{q}\rangle\, \overline{q} - \langle \overline{p}, Ay\rangle\, \overline{q} - \langle \overline{p}, F(x)\rangle\, \overline{q} \\
&= i\omega_0 zq - i\omega_0 \overline{z}\,\overline{q} + Ay + F(x) - i\omega_0 \langle p, q\rangle\, q + i\omega_0 \overline{z}\, \langle p, \overline{q}\rangle\, q - \langle p, F(x)\rangle\, q - i\omega_0 z\, \langle \overline{p}, q\rangle\, \overline{q} \\
&\quad + i\omega_0 z\, \langle \overline{p}, \overline{q}\rangle\, \overline{q} - \langle \overline{p}, F(x)\rangle\, \overline{q} \\
&= Ay + F(x) - \langle p, F(x)\rangle\, q - \langle \overline{p}, F(x)\rangle\, \overline{q} \\
&= Ay + F(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y)) - \langle p, F(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y))\rangle\, q - \langle \overline{p}, F(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y)\rangle\, \overline{q},
\end{aligned}$$

□

Fazendo o desenvolvimento de Taylor do sistema (3.41) em $z, \overline{z},$ e y, temos

$$\begin{aligned}
z^{'} &= i\omega_0 z + \frac{1}{2}G_{20}z^2 + G_{11}z\overline{z} + \frac{1}{2}G_{02}\overline{z}^2 + \frac{1}{2}G_{21}z^2\overline{z} + \langle G_{10}, y\rangle\, z + \langle G_{01}, y\rangle\, \overline{z} + \dots \\
y^{'} &= Ay + \frac{1}{2}H_{20}z^2 + H_{11}z\overline{z} + \frac{1}{2}H_{02}\overline{z}^2 + \dots,
\end{aligned} \tag{3.42}$$

em que $G_{20},\ G_{11},\ G_{02},\ G_{21} \in \mathbb{C};\ G_{10},\ G_{01},\ H_{ij} \in \mathbb{C}^n$ e, podem ser calculados pelas seguintes fórmulas

$$\begin{aligned}
G_{ij} &= \frac{\partial^{i+j}}{\partial z^i \partial \overline{z}^j} \langle p, F(zq + \overline{z}\,\overline{q}))\rangle\Big|_{z=0},\ i + j \geq 2, \\
\overline{G}_{10,i} &= \frac{\partial^2}{\partial y_i \partial z} \langle p, F(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y)\rangle\Big|_{(z,y)=(0,0)},\ i = 1, 2, \dots, n, \\
\overline{G}_{01,i} &= \frac{\partial^2}{\partial y_i \partial \overline{z}} \langle p, F(zq + \overline{z}\,\overline{q} + y)\rangle\Big|_{(z,y)=(0,0)},\ i = 1, 2, \dots, n, \\
H_{ij} &= \frac{\partial^{i+j}}{\partial z^i \partial \overline{z}^j} F(zq + \overline{z}\,\overline{q})\Big|_{z=0} - G_{ij}q - \overline{G}_{ji}\overline{q},\ i + j = 2,
\end{aligned}$$

e ainda, $\langle G, y\rangle = \sum_i^n \overline{G}_i y_i$.

Definição 16. *Seja $V \subset \mathbb{R}^n$. Dizemos que V é invariante, relativamente ao fluxo $\varphi^t x$ associado ao sistema (3.39), se para todo ponto de V a órbita de (3.39) passando por este ponto permanece em V.*

Através do teorema a seguir, podemos analisar o sistema (3.42) restrito a um conjunto invariante que é tangente ao autoespaço generalizado T^c.

Teorema 6 (Teorema da Variedade Central)**.** *Localmente, existe um conjunto invariante $W^c(0)$ de (3.39) que é tangente a T^c em $x = 0$. Este conjunto é o gráfico de uma aplicação suave cujas derivadas parciais de todas as ordens são unicamente definidas. Se $\varphi^t x$ denota o fluxo associado ao sistema (3.39), então existe uma vizinhança U de $x_0 = 0$ tal que, se $\varphi^t x \in U$, $\forall\, t \geq 0$ $(t \leq 0)$, então $\varphi^t x \to W^c(0)$ quando $t \to +\infty$ $(t \to -\infty)$.*

Definição 17. *O conjunto $W^c = W^c(0)$ é denominado variedade central.*

Observação 2. *O Teorema 6 também é valido quando o sistema possuir $n_+, n_- > O$ autovalores com partes reais positivas e negativas, respectivamente e, $n_0 > 0$ autovalores com partes reais nulas, assim $n_+ + n_- + n_0 = n$ (ver Kuznetsov [27]).*

Lema 12. *O sistema (3.42), restrito a variedade central, pode ser escrito como*

$$\begin{aligned} z' &= i\omega_0 z + \frac{1}{2}G_{20}z^2 + G_{11}z\overline{z} + \frac{1}{2}G_{02}\overline{z}^2 \\ &\quad + \frac{1}{2}(G_{21} - 2\langle G_{10}, A^{-1}H_{11}\rangle + \langle G_{01}, (2i\omega_0 I - A)^{-1}H_{20}\rangle z^2\overline{z} + \ldots, \end{aligned} \tag{3.43}$$

em que I é a matriz identidade.

Lema 13 (Condição de não degenerescência)**.** *O primeiro coeficiente de Lyapunov para o sistema (3.39) é dado pela expressão*

$$l_1(0) = \frac{1}{2\omega_0}\mathrm{Re}[\langle p, C(q,q,\overline{q})\rangle - 2\left\langle p, B(q, A^{-1}B(q,\overline{q}))\right\rangle + \left\langle p, B(\overline{q}, (2i\omega_0 I_n - A)^{-1})B(q,q)\right\rangle]. \tag{3.44}$$

Demonstração. Desenvolvendo $F(x)$ do sistema (3.39) em série de Taylor, temos

$$F(x) = \frac{1}{2}B(x,x) + \frac{1}{6}C(x,x,x) + O(\|x\|^4),$$

em que $B(x,y)$ e $C(x,y,z)$ são funções simétricas com coordenadas

$$\begin{aligned} B_i(x,y) &= \sum_{j,k=1}^{n} \left.\frac{\partial^2 F_i(\xi)}{\partial\xi_j\partial\xi_k}\right|_{\xi=0} x_j y_k, \\ C_i(x,y,z) &= \sum_{j,k,\ell=1}^{n} \left.\frac{\partial^3 F_i(\xi)}{\partial\xi_j\partial\xi_k\partial\xi_\ell}\right|_{\xi=0} x_j y_k z_\ell, \end{aligned}$$

para $i = 1, 2, \ldots, n$. Daí,

$$\langle G_{10}, y\rangle = \langle p, B(q,y)\rangle\,,\ \langle G_{01}, y\rangle = \langle p, B(\overline{q}, y)\rangle\,,$$

assim, a equação restrita à variedade central () é dada por

$$\begin{aligned} z' &= i\omega_0 z + \frac{1}{2}G_{20}z^2 + G_{11}z\overline{z} + \frac{1}{2}G_{02}\overline{z}^2 \\ &\quad \frac{1}{2}(G_{21} - 2\langle p, B(q, A^{-1}H_{11})\rangle + \langle p, B(\overline{q}, (2i\omega_0 I - A)^{-1}H_{20}\rangle)z^2\overline{z} + \ldots, \end{aligned} \tag{3.45}$$

em que

$$\begin{array}{rclrcl} G_{20} &=& \langle p, B(q,q)\rangle & G_{11} &=& \langle p, B(q,\overline{q})\rangle\,, \\ G_{02} &=& \langle p, B(\overline{q},\overline{q})\rangle & G_{21} &=& \langle p, C(q,q,\overline{q})\rangle\,, \end{array} \tag{3.46}$$

e

$$\begin{array}{rcl} H_{20} &=& B(q,q) - \langle p, B(q,q)\rangle\, q - \langle \overline{p}, B(q,q)\rangle\, \overline{q} \\ H_{11} &=& B(q,\overline{q}) - \langle p, B(q,\overline{q})\rangle\, q\, \langle \overline{p}, B(q,\overline{q})\rangle\, \overline{q}. \end{array} \tag{3.47}$$

Substituindo (3.46) e (3.47) em (3.45) e, utilizando as identidades

$$A^{-1}q = \frac{1}{i\omega_0}q, \quad A^{-1}\overline{q} = \frac{-1}{i\omega_0}\overline{q}, \quad (2i\omega_0 I - A)^{-1}q = \frac{1}{i\omega_0}q,$$

$$(2i\omega_0 I - A)^{-1}\overline{q} = \frac{1}{3i\omega_0}\overline{q},$$

podemos transformar a equação (3.2.4) na seguinte equação

$$z^{'} = i\omega_0 z + \frac{1}{2}g_{20}z^2 + g_{11}z\overline{z} + \frac{1}{2}g_{02}\overline{z}^2 + \ldots,$$

em que

$$g_{20} = \langle p, B(q,q)\rangle\,, \quad g_{11} = \langle p, B(q,\overline{q})\rangle$$

e

$$\begin{array}{rcl} g_{21} &=& \langle p, C(q,q,\overline{q})\rangle \\ && -2\left\langle p, B(q, A^{-1}B(q,\overline{q}))\right\rangle + \left\langle p, B(\overline{q}, (2i\omega_0 I_4 - A)^{-1})B(q,q)\right\rangle \\ && -\frac{2}{i\omega_0}|\left\langle p, B(q,q)\right\rangle|^2 - \frac{1}{3i\omega_0}|\left\langle p, B(q,\overline{q})\right\rangle|^2. \end{array}$$

Note que a quarta linha da equação anterior é imaginária pura e, a terceira linha é dada por $g_{20}g_{11}$. Assim, aplicando a fórmula

$$l_1(0) = \frac{1}{2\omega_0^2}\mathrm{Re}(ig_{20}g_{11} + \omega_0 g_{21}),$$

dada em (3.36), obtemos (3.44) como expressão para o primeiro coeficiente de Lyapunov. □

O próximo lema nos diz como calcular a condição de transversalidade em termos dos autovetores p e q.

Lema 14 (Condição de transversalidade)**.** *Considere no sistema (3.39), a dependência suave de $A = A(\mu), \mu \in \mathbb{R}$, com um simples par de autovalores complexos,*

$$\lambda_{1,2}(\mu) = \alpha(\mu) \pm i\omega(\mu),\ \alpha(0) = 0,\ \omega(0) = \omega_0 > 0.$$

Então,

$$\alpha^{'}(0) = \mathrm{Re}\left\langle p, A^{'}(0)q\right\rangle,$$

em que $p, q, \in \mathbb{C}$ e satisfazem

$$A(0)q = i\omega_0 q,\ A^t(0)p = -i\omega_0 p, \langle p, q\rangle = 1.$$

Demonstração. Temos que a equação $A(\mu)q(\mu) = \lambda(\mu)q(\mu)$ depende suavemente de $\mu \in \mathbb{R}$.

Derivando de ambos os lados desta equação com relação a μ, temos que

$$A^{'}(\mu)q(\mu) + A(\mu)q^{'}(\mu) = \lambda^{'}(\mu)q(\mu) + \lambda(\mu)q^{'}(\mu).$$

Fazendo o produto escalar por p de ambos os lados, temos

$$\begin{aligned} \left\langle p, A^{'}q + Aq^{'} \right\rangle &= \left\langle p, \lambda^{'}q + \lambda q^{'} \right\rangle \\ \left\langle p, A^{'}q \right\rangle + \left\langle p, Aq^{'} \right\rangle &= \left\langle p, \lambda^{'}q \right\rangle + \left\langle p, \lambda q^{'} \right\rangle \\ \left\langle p, A^{'}q \right\rangle + \left\langle A^{t}p, q^{'} \right\rangle &= \lambda^{'} \langle p, q \rangle + \lambda \left\langle p, \lambda q^{'} \right\rangle, \end{aligned}$$

que também dependem suavemente de μ. Quando $\mu = 0$, temos que $A^{t}p = -i\omega_0 p$, e utilizando o fato de que $\langle p, q \rangle = 1$, temos

$$\begin{aligned} \left\langle p, A^{'}(0)q \right\rangle + i\omega_0 \left\langle p, q^{'} \right\rangle &= (\alpha^{'}(0) \pm i\omega^{'}(0)) \langle p, q \rangle + i\omega_0 \lambda \left\langle p, q^{'} \right\rangle \\ \left\langle p, A^{'}(0)q \right\rangle &= (\alpha^{'}(0) \pm i\omega^{'}(0)). \end{aligned}$$

Assim,

$$\alpha^{'}(0) = \mathrm{Re} \left\langle p, A^{'}(0)q \right\rangle.$$

□

Observação 3. *Um ponto de Hopf é chamado transversal se as curvas de autovalores complexos cruzarem o eixo imaginário com derivadas não nulas;*

Observação 4. *Quando $l_1 < 0$ ($l_1 > 0$) uma família de órbitas periódicas estáveis (instáveis) pode ser encontrada. Assim, quando $l_1 < 0$ ($l_1 > 0$) temos a ocorrência de uma bifurcação de Hopf supercrítica (subcrítica).*

3.2.5 Bifurcação de duplicação de período ("flip")

A bifurcação de duplicação de período ou "flip" é caracterizada pela existência de um ponto fixo que sofre uma bifurcação de Hopf supercrítica em um certo valor de parâmetro $\mu = \mu_1$. Aumentando o valor de paramêtro para $\mu = \mu_2$ o ciclo limite torna-se instável e uma órbita de período duplo aparece, podendo ocorrer uma série de n duplicações depois das quais um ciclo limite de período $2^n T$ é obtido. Para que este tipo de bifurcação ocorra é necessário que tenhamos ao menos um espaço de fase tridimensional. Além disso, a bifurcação "flip" pode ser de dois tipos, supercrítica, quando há o surgimento de dois ramos estáveis e subcrítica, quando aparecem ramos instáveis. Ilustramos a bifurcação "flip" na Figura 3.6.

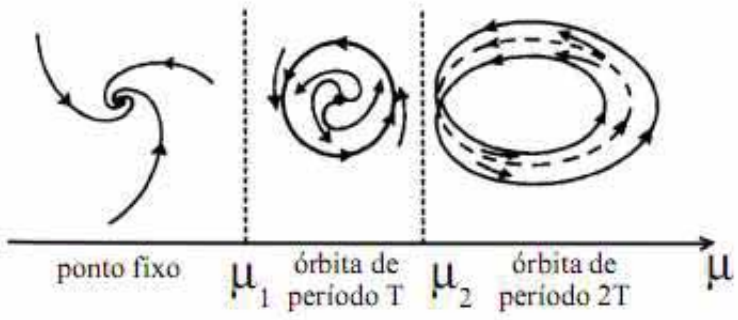


Figura 3.6: Bifurcação "flip": Um ponto fixo estável sofre uma bifurcação de Hopf e em seguida uma duplicação de período, resultando em uma órbita de período $2T$ (faixa de Möbius).

Alguns sistemas apresentam uma série infinita de bifurcações "flip" com um ponto de acumulação finito, o movimento além deste ponto é caótico. Portanto, podemos dizer que a ocorrência de bifurcações do tipo "flip" esta, frequentemente ligada, ao surgimento da dinâmica caótica em sistemas de equações diferenciais, a qual trataremos na próxima seção.

3.3 Introdução a Teoria do Caos

No final do século XIX, Poincaré [38] observou a complexidade do comportamento dinâmico do sistema de três corpos. Quase um século depois, em 1963 Lorenz [30], estudando problemas meteorológicos se deparou com esta mesma complexidade, a qual descobriu-se tratar da dinâmica caótica apresentada por esses sistemas. Lorenz conseguiu mostrar através de um sistema de equações diferenciais ordinárias envolvendo apenas três variáveis, a saber, temperatura, pressão atmosférica e velocidade dos ventos, que era possível fazer previsões meteorológicas. Este sistema além da complexidade, mostrava-se extremamente sensível à mudanças nas condições iniciais.

As principais características apresentadas por um sistema caótico determinístico, cuja dinâmica pode ser descrita por um fluxo contínuo autônomo gerado por equações diferenciais ordinárias, são:

- Não-linearidade;
- Dependência sensível à condições iniciais (DCI);
- Imprevisibilidade;
- Regularidade;
- Apresentação de um atrator estranho para as soluções.

Notemos que um atrator é caótico quando apresenta divergência média, do tipo exponencial, entre trajetórias muito próximas, o que pode ser medido através do cálculo

dos expoentes de Lyapunov. Um atrator é considerado caótico quando pelo menos um dos expoentes de Lyapunov é positivo. Já o termo atrator estranho se deve a geometria fractal do atrator.

O mecanismo de formação da estrutura fractal do atrator pode ser definida através da existência da Ferradura de Smale, uma transformação topológica que consiste em transformar o sistema de forma que exista, em direções distintas, uma expansão, uma contração e uma deformação. Diante deste fato, é necessário que o sistema dinâmico possua ao menos três dimensões para exibir comportamento caótico. Temos, então, que a existência da ferradura de Smale é uma condição necessária, mas não suficiente para a existência do caos. Logo, uma maneira mais precisa para se verificar a presença do caos em um sistema é dada através do cálculo dos expoentes de Lyapunov, os quais serão definidos na seção a seguir.

3.3.1 Expoentes de Lyapunov

Os expoentes de Lyapunov quantificam a sensibilidade do sistema em relação às condições iniciais. Podemos dizer, então, que este expoente é uma medida da razão na qual as trajetórias vizinhas separam-se umas das outras, sendo também definido como uma medida da previsibilidade ou imprevisibilidade do sistema.

Um expoente de Lyapunov negativo implica que as órbitas tendem assintoticamente a um ponto fixo. Já um expoente nulo significa que as órbitas estão sobre um atrator estável (órbita periódica). Para um expoente positivo temos que as órbitas estão sobre um atrator caótico, logo a existência de ao menos um expoente de Lyapunov positivo para um sistema garante que o mesmo seja caótico, caracterizando a divergência exponencial no tempo entre trajetórias vizinhas. Em situações em que mais de um dos expoentes é positivo, temos o chamado hipercaos.

Consideremos um fluxo de um sistema dinâmico $\varphi(x,t)$. Consideremos, também, uma trajetória particular $\varphi(x_1,t)$ e uma vizinha desta trajetória em um instante inicial. Esta vizinhança pode ser definida através de uma esfera de diâmetro d_0. Nosso intuito é avaliar como uma trajetória $\varphi(x_2,t)$, em que x_2 está suficientemente próximo de x_1, diverge da trajetória $\varphi(x_1,t)$ na medida que o sistema evolui. A partir daí temos que o expoente de Lyapunov avalia a evolução no tempo dos eixos de uma esfera suficientemente pequena de estados do sistema dinâmico.

A variação do diâmetro desta esfera pode ser expressa a partir da seguinte expressão:

$$d(t) = d_0 b^{\lambda t}, \tag{3.48}$$

em que b é uma base de referência. Assim, temos que,

$$\lambda = \frac{1}{t}\log_b\left(\frac{d(t)}{d_0}\right). \tag{3.49}$$

Se o expoente λ for negativo ou nulo, a trajetória $\varphi(x_2,t)$ não diverge com relação a $\varphi(x_1,t)$. Por outro lado, se λ for positivo, indica que a trajetória $\varphi(x_2,t)$ diverge exponencialmente da órbita original, caracterizando o caos.

Em poucos casos pode-se calcular os expoentes de Lyapunov analiticamente. Assim na maioria das vezes esses expoentes são calculados utilizando estimativas numéricas e

algoritmos. Alguns destes algoritmos podem ser encontrados em Fiedler-Ferrara [6]. Além do cálculo dos expoentes de Lyapunov podemos verificar o comportamento caótico de um sistema através da teoria geométrica do caos e das bifurcações. Na próxima seção nos limitaremos ao estudo apenas de uma pequena parte desta teoria a qual trata das sequências de bifurcações de Feigenbaum via duplicação de período.

3.3.2 Cenário de Feigenbaum via Duplicação de Período

De acordo com Fiedler-Ferrara [6] o aparecimento de caos em sistemas dinâmicos está quase sempre ligado à ocorrência de algum tipo de bifurcação. Tratando-se do estudo de bifurcações temos que o termo 'cenário' reflete a ocorrência de sequências de bifurcações.

O cenário para o caos via duplicação de período é caracterizado por uma cascata de bifurcações do tipo "flip" cuja taxa geométrica foi estabelecida pelo matemático Feigenbaum. Este tipo de sequência de bifurcações é a mesma apresentada pelo mapa logístico, que é um exemplo de mapa unimodal que é definido em um intervalo finito e possui um único máximo. Esses tipos de mapas, além de apresentarem padrões de bifurcações similares, mostram uma cascata de duplicação de período infinita e, os valores do parâmetro de controle μ para os quais as bifurcações ocorrem, formam uma série crescente que converge rapidamente para um ponto de acumulação μ_∞ (ponto de acumulação de Feigenbaum). Tem-se comportamento caótico além deste ponto.

Uma cascata de bifurcações completa é caracterizada por possuir uma sequência infinita de bifurcações locais contínuas. Portanto, até μ_∞ a sequência de bifurcações é contínua. Assim, podemos definir a cascata "flip" como uma transição contínua para o caos, sendo que a mesma possui características universais que serão discutidas na próxima seção.

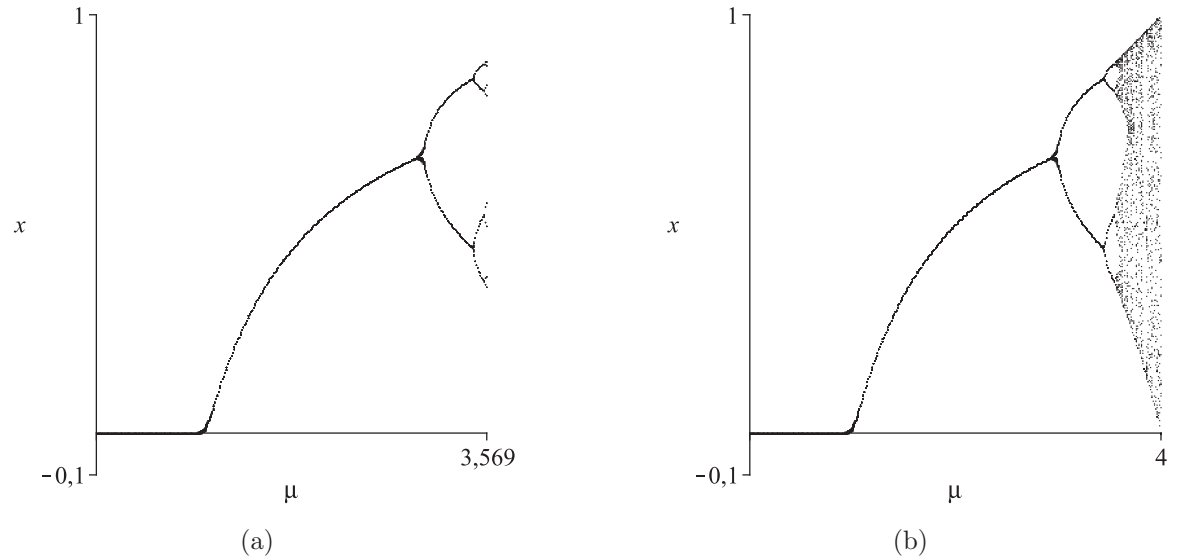


Figura 3.7: Iteradas assintóticas do mapa logistico. (a) O mapa logistico apresenta uma cascata "flip" com duplicações de período para $\mu = 3.5699456$. (b) O mapa logístico apresenta comportamento caótico para $\mu > 3.5699456$.

Universalidades

Sistemas de equações diferenciais ordináriais que possuem comportamento caótico via cenário de Feigenbaum apresentam uma cascata de bifurcações de duplicação de período com certas propriedades universais, tais como *leis de escala* e *sequências universais*. Um exemplo disto é o mapa logístico, cujas iteradas assintóticas estão representadas pela Figura 3.7 .

Podemos observar através da Figura 3.7 que para $\mu < \mu_\infty = 3,5699456...$ [2] existe uma sequência de atratores periódicos separados por bifurcações de duplicação de período. Estas bifurcações duplicam o número de pontos no atrator e produzem órbitas de período 2^k. Para $\mu > \mu_\infty$ temos comportamento caótico.

Agora, consideremos a Figura 3.8 que representa um diagrama esquemático para a cascata "flip", onde são indicados os valores μ_k do parâmetro de controle correspondentes aos pontos de bifurcação e, as distâncias d_k dos pontos fixos mais próximos ao ponto fixo $\bar{x}$ do mapa logístico.

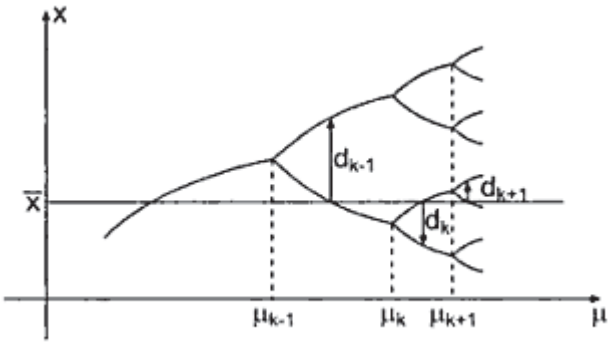


Figura 3.8: Diagrama esquemático da cascata "flip" para o mapa logístico.

De acordo com Monteiro [32], em 1978, Feigenbaum mostrou que os valores em que os pontos fixos mudam de 2^{n-1} para 2^n pontos de bifurcação obedecem a uma lei de escala, dada por

$$\delta \equiv \lim_{k\to\infty} \frac{\mu_k - \mu_{k-1}}{\mu_{k+1} - \mu_k} \cong 4.669201609. \tag{3.50}$$

A constante δ mostra o quanto se reduz a diferença entre os valores do parâmetro de controle associados a duas bifurcações sucessivas, intuitivamente, mostrando a velocidade com que o caos é atingido.

Feigenbaum também constatou que as distâncias d_k dos pontos fixos mais próximos de $\bar{x}$ possuem razões constantes, através do limite

$$\alpha \equiv \lim_{k\to\infty} \frac{d_k}{d_{k+1}} \cong -2.50290787. \tag{3.51}$$

[2] Note que μ_∞ não é um valor universal, ele varia conforme o sistema considerado.

A constante α representa o fator de escala segundo o qual se reduz as distâncias entre os pontos sobre o atrator no eixo x.

Feigenbaum constatou que as constantes α e δ são características de sistemas que apresentam cascata de bifurcações "flip" resultando em caos. Essas constantes são denominadas constantes de Feigenbaum e só podem ser obtidas numericamente.

No próximo capítulo serão utilizados os conceitos anteriormente apresentados para o estudo de sistemas de equações diferenciais ordinárias que modelam o crescimento de tumores de câncer.

Capítulo

4

Análise de Modelos Matemáticos de Câncer

Neste capítulo apresentamos modelos matemáticos que descrevem o crescimento tumoral via equações diferenciais ordinárias. Realizamos o estudo, do ponto de vista qualitativo das equações diferenciais, de dois modelos de crescimento de tumores sólidos. O primeiro deles trata de um modelo de crescimento tumoral heterogêneo, onde duas populações de células tumorais competem com a população das células saudáveis, como os descritos por modelos de competição de ecologia populacional (ver Panetta [36]). Analisando as possibilidades para os autovalores estudamos a estabilidade local dos equilíbrios do sistema, impondo condições sobre alguns dos parâmetros, para que os resultados encontrados sejam satisfatórios biologicamente.

Para o segundo modelo descrito por Itik & Banks [25], temos que as interações ocorrem sobre as populações de células saudáveis, tumorais e células efetoras do sistema imunológico. A mesma análise sobre os equilíbrios do sistema feita para o primeiro modelo é realizada para o segundo modelo, com o adicional de utilizarmos o Critério de Routh-Hurwitz para analisar a estabilidade local de um dos pontos de equilíbrio do sistema. Além disso, propomos uma análise das bifurcações que ocorrem com as soluções deste sistema, variando-se dois, dos oito parâmetros envolvidos. Através da análise linear da estabilidade local dos pontos de equilíbrio, mostramos que o sistema apresenta uma bifurcação de Hopf, para a qual calculamos, computacionalmente, o primeiro coeficiente de Lyapunov, utilizando o *software Maple*, comprovando que trata-se de um bifurcação de Hopf supercrítica, que leva ao surgimento de um ciclo limite estável. Ao estudarmos a continuação deste ciclo limite, aumentando o valor do parâmetro desde o valor para o qual a bifurcação de Hopf ocorre, verificamos, numericamente, a ocorrência de uma cascata de duplicação de períodos que, no limite, leva a formação de um atrator estranho e a consequente dinâmica caótica do sistema.

4.1 Modelos Matemáticos em Crescimento de Tumores via Equações Diferenciais

Apresentamos nesta seção modelos matemáticos de crescimento tumoral utilizando equações diferenciais ordinárias, tais como crescimento exponencial, logístico, logístico generalizado e gompertziano. Consideremos como variável o número de células tumorais, embora a formulação para volume ou massa tumoral seja idêntica.

4.1.1 Crescimento de tumores sólidos homogêneos

No estágio inicial de desenvolvimento do tumor não ocorre angiogênese. Consideremos que o tumor seja constituído de uma única população celular (tumor homogêneo), então, pode-se assumir que a taxa de crescimento do tumor é proporcional ao número de células tumorais $x(t)$ que se dividem em cada instante t, assim temos o modelo de Malthus:

$$\frac{dx}{dt} = rx, \tag{4.1}$$

em que r é a taxa de crescimento na qual as células se dividem. Note que $r > 0$. A equação (4.1) apresenta crescimento ilimitado das células tumorais, pois estamos supondo que todos os recursos necessários são considerados disponíveis e em abundância. Resolvendo-se a equação (4.1) para $x(0) = x_0 > 0$, número inicial de células tumorais, obtem-se

$$x(t) = x_0 e^{rt}, \tag{4.2}$$

que resulta em crescimento exponencial. Havendo portanto, um crescimento ilimitado das células tumorais. Podemos observar que o crescimento exponencial não explica as saturações observadas no desenvolvimento de tumores. Logo, é esperado que tal modelo seja válido apenas para tumores avasculares, ou seja, na fase inicial de desenvolvimento, na qual a angiogênese não tenha ocorrido.

Considerando que as células tumorais competem entre si por recursos vitais e oxigênio, estas interações podem ser descritas por modelos de dinâmica populacional. Segundo Rodrigues [41], Verhulst (1838) e Lotka (1925) propuseram um modelo que contempla estas interações, conhecido como modelo logístico, que é dado por

$$\frac{dx}{dt} = rx\left(1 - \frac{x}{k}\right), \tag{4.3}$$

em que $k > 0$ é a capacidade suporte da população tumoral e $\left(1 - \frac{x}{k}\right)$ representa o termo de competição intraespecífica.

Resolvendo a equação (4.3), utilizando o método de separação de variáveis e frações parciais, obtemos:

$$x(t) = \frac{k}{1 + \left(\frac{k}{x_0} - 1\right) e^{-rt}}. \tag{4.4}$$

Tal modelo contempla a saturação observada no desenvolvimeto de tumores. Porém, um modelo mais geral, pode dar mais flexibilidade aos parâmetros envolvidos. Assim, utiliza-se o modelo logístico generalizado, que é dado por

$$\frac{dx}{dt} = \frac{r}{\theta} x \left(1 - \frac{x}{k}\right)^{\theta}, \tag{4.5}$$

no qual a escolha de θ define a velocidade na qual a saturação é atingida. A solução de (4.5) é dada por

$$x(t) = k \left(\frac{1}{1 + ((\frac{k}{x_0})^{\theta} - 1)e^{-rt}} \right)^{\frac{1}{\theta}}. \tag{4.6}$$

Se fizermos $\theta = 1$ na equação (4.5), obtemos o modelo logístico. Porém, se $\theta \to 0^+$, utilizando o limite fundamental $\lim_{x\to 0} \frac{k^x - 1}{x} = \ln k$, tem-se o modelo gompertziano, dado por:

$$\frac{dx}{dt} = -rx \ln \frac{x}{k}. \tag{4.7}$$

Diante dos modelos apresentados, cabe-nos perguntar, qual deles melhor representa o crescimento tumoral? De acordo com Rodrigues [41], estudos com base em dados experimentais mostram que o modelo logístico generalizado é o que melhor ajusta os dados de câncer de mama. Enquanto que o modelo gompertziano fornece o melhor ajuste para crescimento volumétrico de tumores *in vivo*, onde foram utilizadas cinco populações de células tumorais, das quais, quatro, ajustaram-se ao modelo. Outros estudos, em que se compara a doença em humanos e ratos, apontam que o modelo logístico é o mais adequado no ajuste dos dados de todas as sete pessoas participantes do estudo (ver Rodrigues [41]). Diante disso, é dificil obtermos uma lei universal para o crescimento de tumores.

Temos ainda que cada tipo de tumor possui um valor característico r referente à sua taxa de crescimento, cujo valor pode ser obtido relacionando-o com o tempo de duplicação do tamanho do tumor. Assim, para um tumor em fase inicial de crescimento, modelado por (4.2), considerando $x(0) = x_0$ e para o tempo de duplicação t_d, onde $x(t_d) = 2x_0$, resultando em $2x_0 = x_0 e^{rt_d}$, temos que r é dado por:

$$r = \frac{\ln 2}{t_d}. \tag{4.8}$$

No que segue são analisados dois modelos de dinâmica tumoral descritos por sistemas de equações diferenciais ordinárias, levando em consideração os modelos de crescimento descritos acima.

4.2 Análise qualitativa de um modelo de câncer

A incidência de novos casos de câncer é cada vez maior em todo o mundo. Neste contexto, o desenvolvimento de terapias anti-câncer e o estudo do crescimento dos tumores são importantes, tendo em vista sua indiscutível capacidade de não só melhorar a qualidade de vida, mas também aumentar a expectativa de vida do paciente.

Muitas vezes mais de uma modalidade de terapia é utilizada contra a doença, mas nem sempre a cura do câncer é possível. Contudo, segundo MDS [33], os sintomas frequentemente, podem ser minimizados com a utilização de terapias paliativas, melhorando a qualidade e a sobrevida do indivíduo. Por outro lado, pode-se obter a cura, porém depois de um intervalo de tempo a doença pode reincidir. O intervalo no qual o câncer desaparece completamente, mas reaparece posteriormente é denominado tempo de sobrevida livre da doença.

Alguns tipos de câncer respondem bem à quimioterapia, já para outros ela não produz o efeito esperado, sendo estes últimos denominados resistentes. Pode ocorrer também que os cânceres que apresentam uma resposta inicial excelente à quimioterapia, após sucessivas aplicações desenvolvam resistência a certos tipos de tratamento.

Modelos matemáticos que descrevem o crescimento tumoral têm sido cada vez mais estudados, com o intuito de se entender o mecanismo da doença e quem sabe predizer seu comportamento futuro (veja, por exemplo, Galach [10], Gatenby [11], Gatenby [13], Itik & Banks [25], Rodrigues [41]).

Nesta seção apresentamos o estudo de um modelo tumoral heterogêneo proposto inicialmente, por Panetta [36], no qual são consideradas duas populações de células tumorais y e z, além das células normais x. Este modelo é descrito pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias de primeira ordem

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= ax\left(1-\frac{x}{d}-f(y+z)\right) \\ \frac{dy}{dt} &= by\left(1-\frac{(y+z)}{e}-g(x+z)\right)-my \\ \frac{dz}{dt} &= cz\left(1-\frac{(y+z)}{e}-h(x+y)\right)+my, \end{aligned} \tag{4.9}$$

onde x, y, z são as variáveis e $a, b, c, d, e, f, g, h, m$ são os parâmetros considerados reais e positivos, sendo definidos, por:

a, b, c: taxas de crescimento das células normais, tumorais sensíveis e tumorais resistentes, respectivamente;

d, e: capacidade suporte das células normais e tumorais, respectivamente;

f, g, h: parâmetros de competitividade das células normais, tumorais sensíveis e resistentes, respectivamente;

m: parâmetro de resistência das células tumorais.

Desse modo, o modelo (4.9) prevê a existência de subpopulações de células resistentes à um determinado tipo de droga, através da inclusão do parâmetro m de resistência. O modelo adotado não inclui tratamento, porém supomos que algum tipo de tratamento foi utilizado anteriormente pelo indíviduo, o que explica o fato de lidarmos com as populações de células tumorais sensíveis a este tipo de tratamento e também as resistentes ao mesmo.

Provamos através da análise linear do sistema que o ponto de equilíbrio que representa a coexistência entre as células saudáveis e tumorais resistentes é localmente estável.

Encontramos assim, valores dos parâmetros que permitem ao paciente conviver com a doença até que se reinicie um tratamento eficaz contra as células tumorais restantes.

4.2.1 Modelo Matemático de Câncer

No modelo (4.9) temos que as populações de células tumorais sensíveis y e tumorais resistentes z a um tipo de terapia anteriormente utilizada interagem com as células saudáveis, x, em um ambiente local tal como os descritos por modelos de competição de ecologia populacional. Entre as possíveis interações destacam-se a competição por nutrientes, os efeitos de fatores de crescimento ou ainda, os efeitos do sistema imunológico.

A seguinte questão foi investigada por Panetta [36]: *O caso livre da doença correspondendo ao ponto de equilíbrio* $(d, 0, 0)$, *é estável para pequenas pertubações? Em outras palavras, pode uma pequena quantidade de massa tumoral, deixada após a cirurgia ou devido a metástase, sobreviver ou o paciente permanece livre da doença?* Para responder esta pergunta, Panetta [36] linearizou o sistema (4.9) em torno deste ponto, obtendo os seguintes autovalores associados a matriz jacobiana:

$$\lambda_1 = -a, \quad \lambda_2 = b(1 - gd) - m \quad \text{e} \quad \lambda_3 = c(1 - hd).$$

Desta forma $(d, 0, 0)$ será instável, isto é, a doença reincidirá, se

$$b(1 - gd) - m > 0 \quad \text{ou} \quad c(1 - hd) > 0.$$

A partir daí, temos que a condição de reincidência sobre as células tumorais sensíveis é satisfeita quando o autovalor $\lambda_2 > 0$, isto é, $gd < 1 - \frac{m}{b}$. À medida que o parâmetro de resistência m aumenta, λ_2 pode tornar-se negativo, fazendo com que as células tumorais sensíveis não reincidam. Além disso, se $m > b$, as células sensíveis também não poderão reincidir. Por outro lado, à medida que a taxa de crescimento b aumenta, as células tumorais sensíveis podem crescer mais rapidamente, fazendo com que λ_2 permaneça positivo, provocando a reincidência das células tumorais sensíveis.

A condição de reincidência sobre as células tumorais resistentes é satisfeita quando o autovalor $\lambda_3 > 0$, ou seja, quando temos

$$hd < 1.$$

Assim, se $\lambda_2 > 0$ ou $\lambda_3 > 0$ o tumor poderá reincidir e o paciente não estará livre da doença.

Aqui estendemos o estudo apresentado por Panetta [36] admitindo que as células tumorais não competem entre si, ou seja, consideramos que os parâmetros $g = h = 0$ no sistema 4.9, eliminando assim, dois dos nove parâmetros de controle envolvidos. Nestas condições, o novo modelo, por nós proposto, é descrito pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= ax\left(1 - \frac{x}{d} - f(y+z)\right), \\ \frac{dy}{dt} &= by\left(1 - \frac{(y+z)}{e}\right) - my, \\ \frac{dz}{dt} &= cz\left(1 - \frac{(y+z)}{e}\right) + my. \end{aligned} \tag{4.10}$$

Assumimos que $a > 0,\ b > 0,\ c > 0,\ d > 0,\ e > 0,\ f > 0,\ m > 0$. Além disso, $b > a$ e $c > a$ uma vez que as células tumorais crescem mais rapidamente que as células normais.

No que segue veremos para quais valores de parâmetros os equilíbrios do sistema (4.10) são admissíveis biologicamente, ou seja, têm todas as coordenadas não-negativas e estudamos a estabilidade local dos mesmos, buscando interpretar do ponto de vista biológico os resultados encontrados. Desenvolvemos, também, simulações numéricas que ilustram os resultados teóricos obtidos.

4.2.2 Pontos de Equilíbrio e Análise de Estabilidade

Fazendo $\dot{x} = \dot{y} = \dot{z} = 0$ no sistema (4.10), obtemos os seguintes pontos de equilíbrio:

$$A = (0,0,0),\quad B = (d,0,0),\quad C = (0,0,e),\quad D = (d - def, 0, e),$$

$$E = \left(0, \frac{ec(m-b)}{b(b-c)}, \frac{e(b-m)}{b-c}\right) \quad \text{e} \quad F = \left(\frac{d(b - fbe + fme)}{b}, \frac{ec(m-b)}{b(b-c)}, \frac{e(b-m)}{b-c}\right).$$

Para que esses equilíbrios sejam admissíveis biologicamente, as três coordenadas dos pontos de equilíbrio A, B, C, D, E e F devem ser necessariamente maiores ou iguais a zero. Como d e e são positivos, A, B e C satisfazem tal condição. Façamos agora a mesma análise para os pontos restantes. Para o ponto D, temos que a condição é satisfeita se $fe < 1$.

Por sua vez, analisando os pontos E e F temos que a condição é satisfeita se na segunda coordenada de ambos os pontos obtivermos $m > b$, já na terceira coordenada teríamos $m < b$. Logo, os pontos E e F não serão considerados, pois exibem coordenadas negativas, o que os torna não admissíveis biologicamente.

Considere a matriz jacobiana do sistema (4.10) dada por

$$J = \begin{pmatrix} \dfrac{a(d - 2x - dfy - dfz)}{d} & -axf & -axf \\ 0 & \dfrac{be - 2by - bz - em}{e} & -\dfrac{by}{e} \\ 0 & -\dfrac{cz}{e} + m & \dfrac{c(e - y - 2z)}{e} \end{pmatrix}.$$

Na sequência, apresentamos os resultados obtidos linearizando o sistema (4.10) em torno do pontos A, B, C e D.

- Equilíbrio $A = (0,0,0)$: A matriz jacobiana do sistema aplicada neste equilíbrio é dada por

$$J_A = \begin{pmatrix} a & 0 & 0 \\ 0 & b-m & 0 \\ 0 & m & c \end{pmatrix},$$

possuindo os autovalores

$$\lambda_1 = a, \quad \lambda_2 = c \quad \text{e} \quad \lambda_3 = b - m.$$

Considerando $b \neq m$ temos que todos os autovalores de J_A tem parte real diferente de 0, assim A é um equilíbrio hiperbólico, logo para estudarmos sua estabilidade

local utilizamos o teorema 1 do Capítulo 3 (Teorema de Hartman-Grobman). Como $\lambda_1 > 0$ e $\lambda_2 > 0$, temos que A é um equilíbrio instável para o sistema linear associado, $x^{'} = J_A x$ e consequentemente também o é para o sistema-não linear (4.10), o que é coerente do ponto de vista biológico, uma vez que este ponto representa a extinção das células normais e tumorais.

- Equilíbrio $B = (d, 0, 0)$: os autovalores da matriz jacobiana J_B aplicada neste ponto são

$$\lambda_1 = -a, \quad \lambda_2 = b - m \quad \text{e} \quad \lambda_3 = \quad c.$$

O ponto B representa a cura espontânea do câncer, associada à permanência apenas das células normais. Como $\lambda_3 > 0$, este ponto é instável, o que é esperado do ponto de vista biológico pois a partir do momento que o indivíduo está com a doença, só há cura através do tratamento, e o modelo adotado não inclui tratamento. Logo neste caso, a cura espontânea não poderá ocorrer, o que explica a instabilidade deste ponto.

- Equilíbrio $C = (0, 0, e)$: a matriz jacobiana J aplicada no ponto C tem como autovalores

$$\lambda_1 = -m, \quad \lambda_2 = -c \quad \text{e} \quad \lambda_3 = a(1 - fe).$$

Como $\lambda_{1,2} < 0$, a condição de estabilidade do equilíbrio C está sobre λ_3, logo se $\lambda_3 < 0$, isto é, $f > e^{-1}$, C será estável. Por outro lado se $\lambda_3 > 0$, ou seja, $f < e^{-1}$, C será instável. Contudo, vimos anteriormente que $f < e^{-1}$ (condição que torna o ponto D admissível biologicamente), logo $\lambda_3 > 0$, o que torna o ponto C instável. Este fato também é considerado coerente biologicamente, visto que este ponto representa a extinção das células normais e a persistência do tumor.

- Equilíbrio $D = (d - def, 0, e)$: para este ponto temos os autovalores

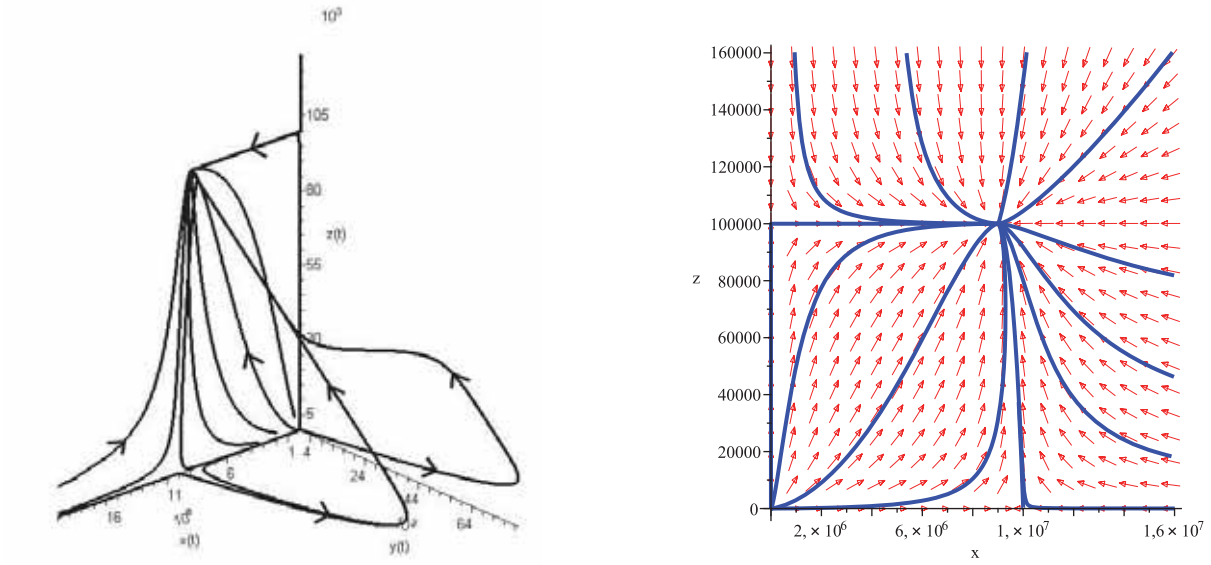
$$\lambda_1 = a(fe - 1), \quad \lambda_2 = -m, \quad \lambda_3 = -c.$$

Como $\lambda_{2,3} < 0$, estabilidade do equilíbrio D depende de λ_1, logo se $\lambda_1 < 0$, isto é, $f < e^{-1}$, D será estável, sendo instável para $f > e^{-1}$. Como visto anteriomente $f < e^{-1}$, logo $a(fe - 1) < 0$, o que torna o ponto D localmente estável. Assim, temos que pode haver coexistência entre as células normais e tumorais resistentes, desde que $f < e^{-1}$.

Tabela 4.1: Parâmetros usados na construção dos retratos de fase do sistema (4.10).

Parâmetro	Valor
a	0.212
b	0.42
c	0.3
d	10^7
e	10^5
f	10^{-6}
m	0.01

Os retratos de fase do sistema (4.10) são apresentados a seguir (Figura 4.1), com base nos valores de parâmetros descritos na Tabela 4.1. Observamos que os valores referentes aos parâmetros a, b, d e e foram extraídos de Panetta [36]. Por sua vez, c e m foram assumidos de acordo com os valores dos parâmetros disponíveis, uma vez que para estes não foram encontradas dados na literatura. Já o valor de f foi assumido de acordo com as condições que tornam os equilíbrios admíssiveis biologicamente e também pela análise da estabilidade local dos equilíbrios do sistema.



(a) (b)

Figura 4.1: Retratos de fase do sistema (4.10). (a) Retrato de fase tridimensional. Tempo de integração: $[0, 400]$. (b) Retrato de fase no plano xz, que é invariante pelo fluxo. Tempo de integração: $[-50, 52]$.

Os retratos de fase mostrados na Figura 4.1 foram produzidos com o auxílio do *software Maple* utilizando as seguintes condições iniciais:

Figura 4.1(a). Condições Iniciais: $(0.01, 0.01, 0.01)$, $(10^7, 0.01, 0.01)$, $(0.01, 0.01, 10^5)$, $(40{\cdot}10^5, 0.01, 10)$, $(9{\cdot}10^4, 0.01, 0.01)$, $(10^{4.5}, 0.01, 5{\cdot}10^3)$, $(10^5, 0.01, 10^2)$, $(10^2, 0.01, 10^2)$, $(10^5, 0.01, 10^5)$, $(20 \cdot 10^5, 0.01, 2 \cdot 10^3)$, $(35 \cdot 10^5, 0.01, 10^3)$, $(2 \cdot 10^7, 0.01, 0.01)$, $(2 \cdot 10^7, 0.01, 10^3)$, $(2 \cdot 10^7, 0.01, 510^3)$, $(2 \cdot 10^7, 0.01, 10 \cdot 10^3)$, $(0.01, 10^2, 10^{5.1})$

Figura 4.1(b). Condições Iniciais: $(0.01, 0.01)$, $(10^7, 0.01)$, $(10^{6.9}, 90500)$, $(0.01, 90000)$, $(9 \cdot 10^6, 10^5)$,$(10^6, 150000)$, $(10^7, 10000)$, $(1.5 \cdot 10^7, 50000)$, $(10^{6.5}, 10^6)$, $(10^7, 150000)$, $(10^{7.1}, 90000)$, $(10^{6.9}, 10000)$, $(10^7, 80000)$, $(1.5{\cdot}10^7, 150000)$, $(10^{6.8}, 120000)$, $(10^6, 50000)$.

4.2.3 Considerações acerca do modelo

Através da análise feita em torno dos pontos de equilíbrio do sistema (4.10) e de seu retrato de fase, observamos que ao utilizar o conjunto de parâmetros mostrados na Tabela 4.1, quando o parâmetro f que representa a competição entre as células saudáveis e as células tumorais for menor que e^{-1}, isto é, $f < 10^{-5}$, as condições de existência dos equilíbrios do sistema são satisfeitas. Além disso, o equilíbrio que representa a coexistência das células normais e tumorais resistentes é estável. Logo, quando os efeitos negativos que as células tumorais exercem sobre as células saudáveis for menor que 10^{-5} as células saudáveis e as células tumorais resistentes poderão coexistir. Assim, chegamos a um resultado que permite ao paciente conviver com a doença até que se reinicie um novo tratamento com uma droga capaz de eliminar as células que resistiram a algum outro tipo de droga anteriormente utilizada.

4.3 Modelo de Câncer: Bifurcação de Hopf e Dinâmica Caótica

Dentre as possíveis interações entre células tumorais e células do tecido saudável destacam-se a competição por nutrientes, os efeitos de fatores de crescimento e os efeitos do sistema imunológico. Com relação à esta última, várias pesquisas têm sido desenvolvidas buscando-se a eliminação das células tumorais através das células do sistema imunológico, estimulando a própria resposta imune do paciente para combater o câncer.

Na busca por compreender mais sobre estas interações, realizamos o estudo de um modelo de crescimento tumoral descrito por Itik & Banks [25], que inclui as interações entre populações de células tumorais, células do tecido saudável e células do sistema imunológico, dadas num determinado instante de tempo $\tilde{t}$, e aqui denotadas respectivamente por, $T(\tilde{t})$, $H(\tilde{t})$ e $E(\tilde{t})$. Analogamente ao que se faz nos modelos de competição em ecologia populacional, o modelo matemático para o crescimento tumoral é dado pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias

$$\begin{aligned} \frac{dT}{d\tilde{t}} &= r_1 T\left(1 - \frac{T}{k_1}\right) - \tilde{a}TH - \tilde{b}TE, \\ \frac{dH}{d\tilde{t}} &= \tilde{c}H\left(1 - \frac{H}{k_2}\right) - \tilde{d}TH, \\ \frac{dE}{d\tilde{t}} &= \frac{\tilde{e}TE}{T + \tilde{f}} - \tilde{g}TE - \tilde{h}E, \end{aligned} \tag{4.11}$$

no qual os parâmetros e variáveis são assim definidos:

- $r_1, \tilde{c}$: taxas de crescimento das células tumorais e normais, respectivamente;
- k_1, k_2: capacidade suporte das células tumorais e normais, respectivamente;
- $\tilde{a}, \tilde{b}, \tilde{d}$: parâmetros de competitividade e interação entre as células tumorais e saudáveis, células tumorais e células do sistema imune e células saudáveis e tumorais, respectivamente;
- $\dfrac{\tilde{e}TE}{T+\tilde{f}}$: representa a estimulação do sistema imune pelas células tumorais.
- $\tilde{g}$: taxa na qual as células imunes são inativadas pelas células tumorais.
- $\tilde{h}$: taxa de morte natural das células do sistema imune.

Assumimos que todos os parâmetros são positivos. Além disso $r_1 > \tilde{c}$, uma vez que as células tumorais crescem mais rapidamente que as células normais, conforme indicam os estudos (ver Rodrigues [41]). Consideramos, também, que o estímulo do sistema imune depende diretamente do número de células tumorais.

Para simplificar a análise, adimensionalizemos o sistema (4.11), buscando, uma redução no número de parâmetros, considerando a seguinte mudança de variáveis

$$x = \frac{T}{k_1}, \quad y = \frac{H}{k_2}, \quad z = \frac{E}{\tilde{f}}, \quad t = r_1\tilde{t}, \tag{4.12}$$

e novos parâmetros definidos por

$$\begin{aligned} a &= \frac{\tilde{a}k_2}{r_1}, \quad b = \frac{\tilde{b}\tilde{f}}{r_1}, \quad c = \frac{\tilde{c}}{r_1}, \quad d = \frac{\tilde{d}k_1}{r_1}, \\ e &= \frac{\tilde{e}}{r_1}, \quad f = \frac{\tilde{f}}{k_1}, \quad g = \frac{\tilde{g}k_1}{r_1}, \quad h = \frac{\tilde{h}}{r_1}. \end{aligned} \tag{4.13}$$

Substituindo as expressões (4.12) e (4.13) no sistema (4.11), obtemos o seguinte sistema adimensional

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= x(1-x) - axy - bxz, \\ \frac{dy}{dt} &= cy(1-y) - dxy, \\ \frac{dz}{dt} &= \frac{exz}{x+f} - gxz - hz, \end{aligned} \tag{4.14}$$

no qual os parâmetros a, b, c, d, e, f, g, h são positivos.

Em Itik & Banks [25] é realizada a análise de estabilidade dos equilíbrios do (4.14) fixando todos os valores de parâmetros envolvidos, mostrando-se através do cálculo dos expoentes de Lyapunov que tal sistema apresenta comportamento caótico, quando o

parâmetro $a = 1$. Neste trabalho também analisamos a estabilidade local dos equilíbrios do sistema (4.14), porém não fixamos todos os parâmetros envolvidos. Ao variarmos dois deles, a e b, mostramos que o sistema apresenta uma bifurcação de Hopf, que leva ao surgimento de um ciclo limite estável. Além disso, quando o valor do parâmetro $a \cong 1$, verificamos numericamente a ocorrência de uma cascata de duplicação de períodos que, no limite, resulta em caos. Mostramos assim, como surge o comportamento caótico do sistema, descrito por Itik & Banks [25].

4.3.1 Estabilidade Linear

Nesta seção fazemos uma análise da estabilidade linear dos equilíbrios do sistema (4.14), utilizando o Teorema de Hartman-Grobman e a condição de estabilidade de Routh-Hurwitz. Fazemos também um estudo das bifurcações que ocorrem com as soluções, ao atribuirmos valores para seis dos oito parâmetros do sistema, deixando dois deles variarem. Além disso, procuramos interpretar os resultados encontrados do ponto de vista biológico, no intuito de contribuir para um melhor entendimento sobre o desenvolvimento do câncer.

Pontos de Equilíbrio do Sistema

Fazendo $\dot{x} = \dot{y} = \dot{z} = 0$ no sistema (4.14), obtemos os seguintes pontos de equilíbrio:

$$A = (0,0,0), \quad B = (0,1,0), \quad C = (1,0,0), \quad E = (\bar{x},0,\bar{z}),$$
$$F = \left(\frac{c(a-1)}{ad-c}, \frac{d-c}{ad-c}, 0\right), \quad \text{e} \quad G = (\bar{x_1}, \bar{y_1}, \bar{z_1}).$$

Para que esses equilíbrios sejam admissíveis, suas três coordenadas devem ser necessariamente maiores ou iguais a zero. Temos que A, B e C satisfazem tal condição.

Por outro lado, as coordenadas do ponto E são demasiadamente difícieis de serem calculadas sem a atribuição de alguns valores para os parâmetros, por isso foram representadas por $\bar{x}$ e $\bar{z}$, que são as raízes de um polinômio de grau 2 nas variáveis c, d, e, f, g, logo poderá surgir mais um equilíbrio, que denotaremos por E_1. O mesmo ocorre com o equilíbrio G (com algumas variações do polinômio), podendo surgir o equilíbrio G_1. Assim tanto os equilíbrios E, E_1 quanto os equílibrios G, G_1, podem exibir coordenadas negativas, o que poderá ser observado, ao atribuirmos valores aos parâmetros do sistema(4.14). Por fim, analisemos o equilíbrio F:

- Se $a = 1$, o equilíbrio F coincidirá com o equilíbrio B;
- Se $c = d$, F coincidirá com o equilíbrio C;
- Se $a > 1$, $ad > c$ e $d > c$, F será admissível biologicamente;
- Se $a < 1$, $ad < c$ e $d < c$, F também será admissível do ponto de vista biológico;
- Se nenhuma das desigualdades dos dois itens anteriores forem satisfeitas, F, não será admissível biologicamente.

Façamos agora uma análise da viabilidade dos equilíbrios utilizando os seguintes valores de parâmetros extraídos de Itik & Banks [25]: $c = 0.6$, $d = 1.5$, $e = 4.5$, $f = 1$, $g = 0.2$ e $h = 0.5$, deixando variar os parâmetros a e b. Obtemos assim

$$\begin{aligned}
E &= \left(0.1325030024, 0, \frac{0.8674969976}{b}\right), \\
E_1 &= \left(18.8675, 0, -\frac{17.86749700}{b}\right), \\
F &= \left(\frac{2(a-1)}{5a-2}, \frac{3}{5a-2}, 0\right), \\
G &= \left(0.1325030024, 0.668742, \frac{0.1(8.675-6.687a)}{b}\right), \\
G_1 &= \left(18.8675, -46.1687, \frac{0.1(-178.675+461.687a)}{b}\right).
\end{aligned}$$

Note que os equilíbrios A, B, C permanecem os mesmos e que E_1 e G_1 não são admissíveis biologicamente, logo não serão considerados aqui. Analisemos, então, as condições sobre os equilíbrios E, F e G. Assim, temos que:

- E é admissível biologicamente, pois $b > 0$;
- O equilíbrio F existirá se $a \neq 0.4$. Se o parâmetro $a = 1$, o equilíbrio F coincidirá com o equilíbrio B, como visto anteriormente. Se $a > 1$ temos que F é admissível biologicamente, o que não ocorre se $a < 1$;
- G será admissível biologicamente se $a < 1.2972$, pois $b > 0$.

Análise de Estabilidade

A matriz jacobiana do sistema (4.14) em um ponto (x, y, z) é dada por:

$$J_2 = \begin{pmatrix} 1-2x-ay-bz & -ax & -bx \\ -1.5y & 0.6-1.2y-1.5x & 0 \\ \dfrac{0.1z(43-2x^2-4x)}{(x+1)^2} & 0 & \dfrac{0.1(38x-2x^2-5)}{x+1} \end{pmatrix}.$$

Utilizemos agora esta matriz no estudo da estabilidade local dos equilíbrios admíssiveis do sistema.

- Equilíbrio $A = (0, 0, 0)$: a matriz jacobiana J_2 aplicada no ponto A tem como autovalores
$$\lambda_1 = 1, \quad \lambda_2 = 0.6 \quad \text{e} \quad \lambda_3 = -0.5.$$
Como $\lambda_1 > 0$ e $\lambda_2 > 0$, temos que A é instável (ponto de sela), o que é coerente do ponto de vista biológico, uma vez que este ponto representa a extinção das células normais, imunes e tumorais.

- Equilíbrio $B = (0, 1, 0)$: os autovalores da matriz J_2 neste ponto são

$$\lambda_1 = 1 - a, \quad \lambda_2 = -0.6 \quad \text{e} \quad \lambda_3 = -0.5.$$

Assim, a estabilidade deste equilíbrio depende do valor de λ_1, já que os outros dois autovalores são negativos. Temos que se $\lambda_1 > 0$, isto é, se $a < 1$, B será um ponto de sela, portanto instável. Se $a > 1$, B será assintoticamente estável. E se $a = 1$, B será não-hiperbólico, o que não nos permite analisar sua estabilidade local. O ponto B representa a cura espontânea do câncer, associada à permanência apenas das células saudáveis. A instabilidade deste equilíbrio (caso $a < 1$), é esperada do ponto de vista biológico, pois a partir do momento em que o indivíduo está com a doença, presume-se que só há cura através do tratamento, e o modelo adotado não inclui tratamento. Porém, o modelo inclui células do sistema imune, logo podemos esperar que estas afetem de algum modo a invasão tumoral, não descartando assim a possibilidade de cura através das interações com o sistema imunológico, o que explica a possibilidade deste ponto ser estável (caso $a > 1$).

- Equilíbrio $C = (1, 0, 0)$: a matriz J_2 aplicada no ponto C tem como autovalores

$$\lambda_1 = -1, \quad \lambda_2 = -0.9 \quad \text{e} \quad \lambda_3 = 1.55.$$

Como $\lambda_3 > 0$, temos que C é um ponto de sela, logo instável, o que é razoável do ponto de vista biológico, uma vez que este ponto representa a extinção das células saudáveis e imunes e permanência das células tumorais.

- Equilíbrio $E = \left(0.1325030024, 0, \dfrac{0.8674969976}{b}\right)$: a matriz jacobiana J_2 aplicada em E tem como autovalores

$$\lambda_1 = 0.401245, \quad \lambda_2 = -0.6625 + 0.613i \quad \text{e} \quad \lambda_3 = -0.6625 - 0.613i$$

donde segue que E é um equilíbrio do tipo sela-foco. Como $\lambda_1 > 0$, o equilíbrio E é instável, o que é satisfatório do ponto de vista biológico, já que este equilíbrio representa a extinção das células saudáveis e a permanência das células tumorais e imunes.

- Equilíbrio $F = \left(\dfrac{2(a-1)}{5a-2}, \dfrac{3}{5a-2}, 0\right)$: a matriz jacobiana J_2 aplicada no equilíbrio F possui dois autovalores da forma

$$\frac{\alpha \pm \sqrt{\beta}}{(7a-3)(5a-2)},$$

com

$$\alpha = -7.5a^2 + 4.5a - 0.6 \quad \text{e} \quad \beta = 5525a^4 - 11850a^3 + 9025a^2 - 2880a + 324.$$

O terceiro autovalor é dado por

$$\lambda_3 = \frac{0.1(124 - 416a + 247a^2)}{(8 - 34a + 35a^2)}.$$

Assim α é sempre diferente de 0, caso contrário teríamos $a = 0.2$ ou $a = 0.4$, o que contraria a condição de admissibilidade deste equilíbrio. Lembrando que F será admissível biologicamente se $a > 1$, daí, segue que devemos ter $\alpha < 0$, $\beta > 0$ e $\lambda_3 > 0$. Portanto, F será um ponto de sela. A instabilidade do equilíbrio F implica biologicamente que as células tumorais e saudáveis não podem coexistir sem a presença das células imunes, para o conjunto de parâmetros adotado.

- Equilíbrio $G = \left(0.1325030024, 0.668742, \dfrac{0.1(8.675 - 6.687a)}{b}\right)$: a matriz jacobiana J_2 aplicada no equilíbrio G possui o seguinte polinômio característico

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0, \tag{4.15}$$

em que $a_1 = 0.5337484985$, $a_2 = 0.4334763609 - 0.4260918638a$ e

$$a_3 = 0.1525977261 - 0.1176356625a.$$

Para análise da estabilidade deste equilíbrio utilizando o polinômio (4.15) podemos usar a condição de estabilidade de Routh-Hurwitz apresentada no Teorema 2 do Capítulo 3. Desta condição segue que, se $a_1, a_2, a_3 > 0$ e $a_1a_2 - a_3 = 0$ as raízes do polinômio (4.15) serão imaginárias puras, caracterizando uma das hipóteses para ocorrência da bifurcação de Hopf no equilíbrio G. Utilizando este fato, obtivemos o seguinte resultado.

Teorema 7. *Considere o sistema* (4.14) *com os valores de paramêtros:* $b = 2, c = 0.6$, $d = 1.5$, $e = 4.5$, $f = 1$, $g = 0.2$ *e* $h = 0.5$. *Então, o equilíbrio* G *é um ponto espiral estável para* (4.14) *se* $a < 0.71745574$. *Se* $a \cong 0.71745574$, G *é uma espiral fracamente estável. Já se* $0.71745574 < a < 1.297$, G *se torna um ponto espiral instável e surge um pequeno ciclo limite estável envolvendo* G. *Em resumo, ocorre uma bifurcação de Hopf no ponto* G *para o valor crítico* $a = 0.71745574$.

Demonstração. Considerando o polinômio (4.15), temos que:

- $a_1 > 0$.
- $a_2 > 0$ se $a < 1.017$
- $a_3 > 0$ se $a < 1.297$.
- $a_1a_2 - a_3 > 0$ se $a < 0.71745574$.

Observemos que, a condição que torna o ponto G admissível é dada por $a < 1.297$, portanto a_3 é sempre positivo. Se $a < 0.71745574$, então a_2 e $a_1a_2 - a_3$ também são positivos, logo, de acordo com a Condição de Estabilidade de Routh-Hurwitz, G será estável.

Por outro lado, se $a > 0.71745574$, temos que $a_1a_2 - a_3 < 0$, e como $a_3 > 0$, segue do item **b)** do Teorema 2 do Capítulo 3, que (4.15) tem duas raízes com parte real positiva e uma raiz real negativa. Logo G, será instável, permanecendo instável para $a_2 > 0$ ou $a_2 < 0$.

Finalmente, se $a = 0.71745574$, temos $a_1, a_2, a_3 > 0$ e $a_1a_2 - a_3 = 0$, logo pelo item **c)** do Teorema 2 do Capítulo 3, (4.15) tem duas raízes complexas conjugadas com parte real nula e uma raiz real negativa, o que é uma das condições para a ocorrência da bifurcação de Hopf no sistema (4.14).

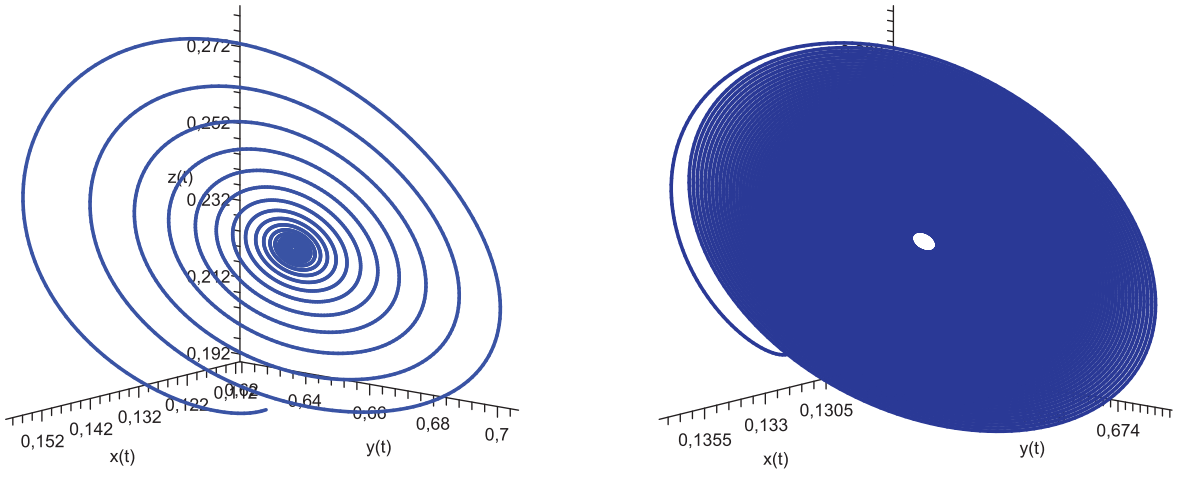
Para comprovar a existência da bifurcação de Hopf que ocorre no equilíbrio G, devemos calcular o primeiro coeficiente de Lyapunov do sistema (4.14), conforme vimos no Capítulo 3. Utilizando o algoritmo para o cálculo do primeiro coeficiente de Lyapunov, de Kurzetsov [27], obtivemos o seguinte valor para o primeiro coeficiente de Lyapunov do sistema (4.14):

$$l_1 = -1.854776782 \cdot 10^8.$$

O algortimo utilizado para o cálculo de l_1 é apresentado no apêndice A.

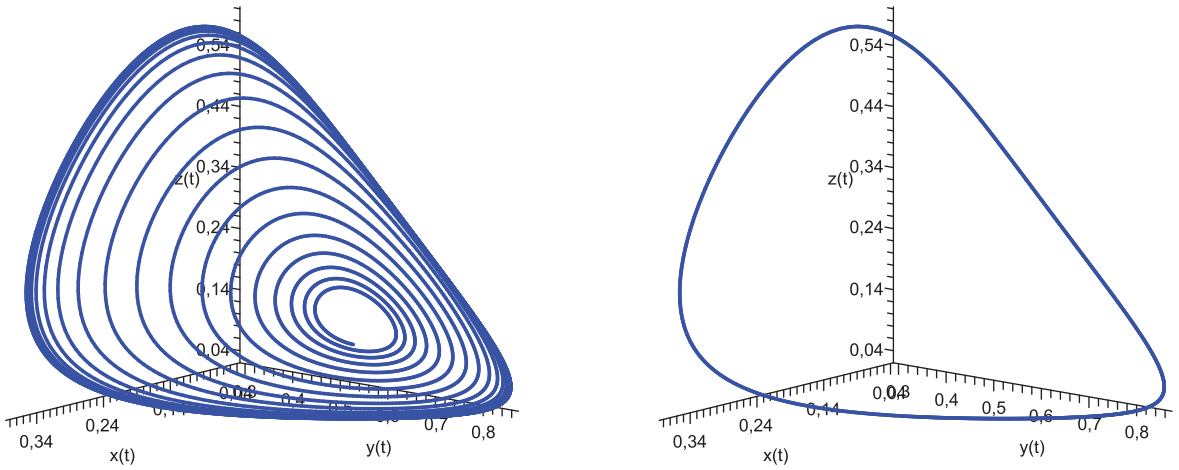
Como $l_1 < 0$, a bifurcação de Hopf que ocorre para o sistema é supercrítica. □

Simulações numéricas apresentadas a seguir comprovam o exposto pelo Teorema 7. Logo, temos que o ciclo limite que surge para o sistema (4.14) é estável.



(a) (b)

Figura 4.2: Retrato de fase do sistema (4.14) próximo ao equilíbrio G, com as condições iniciais: $(0.1325, 0.66, 0.19)$. (a) G é uma espiral estável para $a = 0.6$. Tempo de integração: $[0, 300]$. (b) G é uma espiral fracamente estável para $a = 0.71$. Tempo de integração: $[0, 3000]$.



(a) (b)

Figura 4.3: Retrato de fase do sistema (4.14) próximo ao equilíbrio G, com condições iniciais: $(0.1325, 0.66, 0.19)$. (a) G é uma espiral instável para $a = 0.8$. Tempo de integração: $[50, 500]$. (b) Ciclo limite criado com a bifurcação de Hopf que ocorre quando a passa pelo valor crítico $a = 0.7174557425$. Tempo de integração: $[450, 500]$.

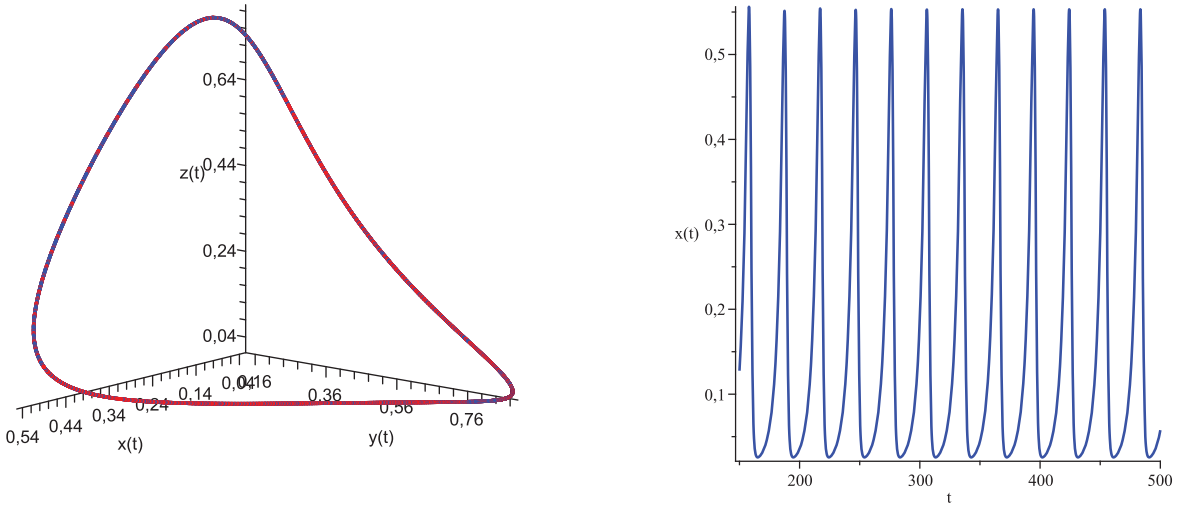
A existência de um ciclo limite estável implica a ocorrência de um comportamento periódico do sistema, ou seja, do ponto de vista biológico, escolhendo um conjunto apropriado de parâmetros, as células saudáveis, tumorais e imunes podem coexistir.

No que segue observamos que quando o parâmetro a se afasta do valor crítico $a = 0.71745574$ tendendo ao valor $a = 1$, uma cascata de bifurcações de duplicação de período ocorre com o ciclo limite que surge da bifurcação de Hopf, resultando, no limite, em um atrator caótico.

4.3.2 Dinâmica Caótica

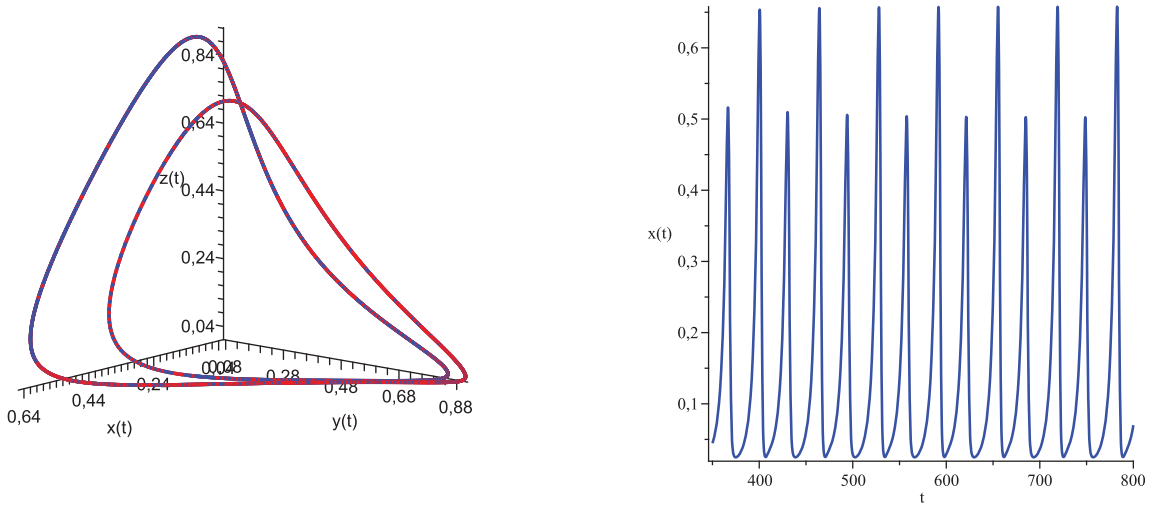
As simulações númericas realizadas e o cálculo do primeiro coeficiente de Lyapunov para o sistema (4.14) demostram que o equilíbrio estável G sofre uma bifurcação de Hopf supercrítica quando $a = 0.71745574$. Aumentando um pouco o valor de a, temos um ciclo limite estável de período T, ao aumentar um pouco mais o valor de a, surge uma órbita de período duplo $2T$. Conforme o valor de a aumenta surgem uma série de n duplicações e um ciclo limite de período 2^nT é obtido. Esse tipo de bifurcação é chamada de duplicação de período ou "flip". O sistema (4.14) apresenta assim uma cascata de bifurcações "flip" infinita com um ponto de acumulação finito; a dinâmica associada além deste ponto é caótica. Portanto, podemos considerar que a cascata "flip" é uma transição contínua das soluções periódicas para o caos.

Mostramos a seguir, através de simulações numéricas, o comportamento periódico das soluções do sistema, quando o parâmetro $a < 0.95$. Obtendo assim, órbitas periódicas de período T, $2T$ e $4T$. Exibimos, também, o comportamento caótico do sistema, através da Figura 4.7, que mostra, além do atrator caótico, a sensibilidade em relação às condições iniciais de duas soluções do sistema (4.14) com condições iniciais bastante próximas.



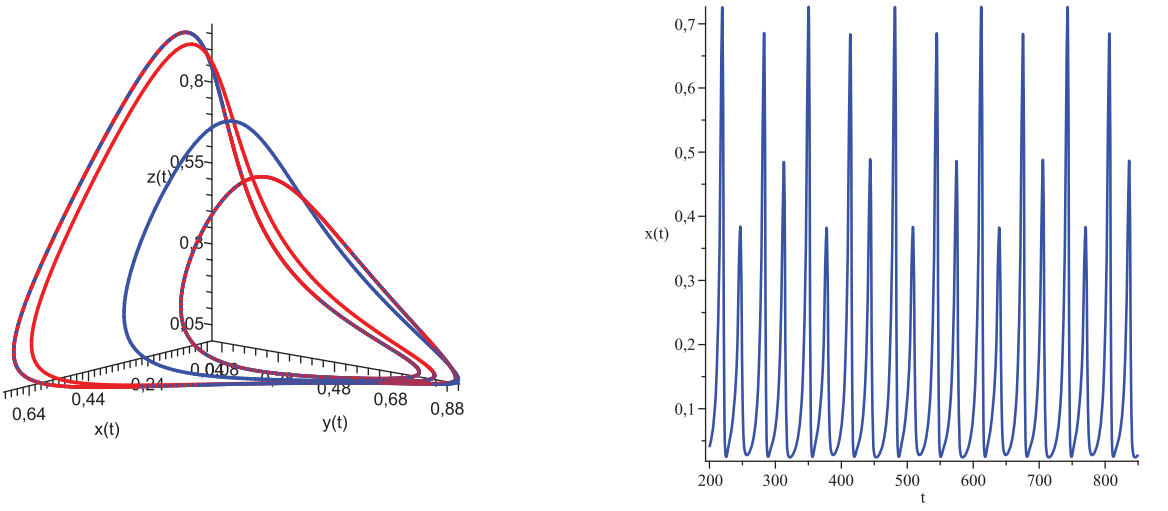
(a) (b)

Figura 4.4: Órbita periódica de período T, criada pela bifurcação de Hopf que ocorre no equilíbrio G. (a) Ciclo limite para o sistema (4.14), quando $a = 0.9$. Tempo de integração: $[1500, 1600]$. Condições Iniciais: $(0.1325, 0.6687, 0.19)$, $(0.13, 0.6, 0.2)$. (b) Comportamento periódico da coordenada $x(t)$ da solução em (a). Órbita de período T, para $a = 0.9$. Tempo de integração: $[1500, 1600]$. Condições iniciais: $(0.1325, 0.6687, 0.2)$.



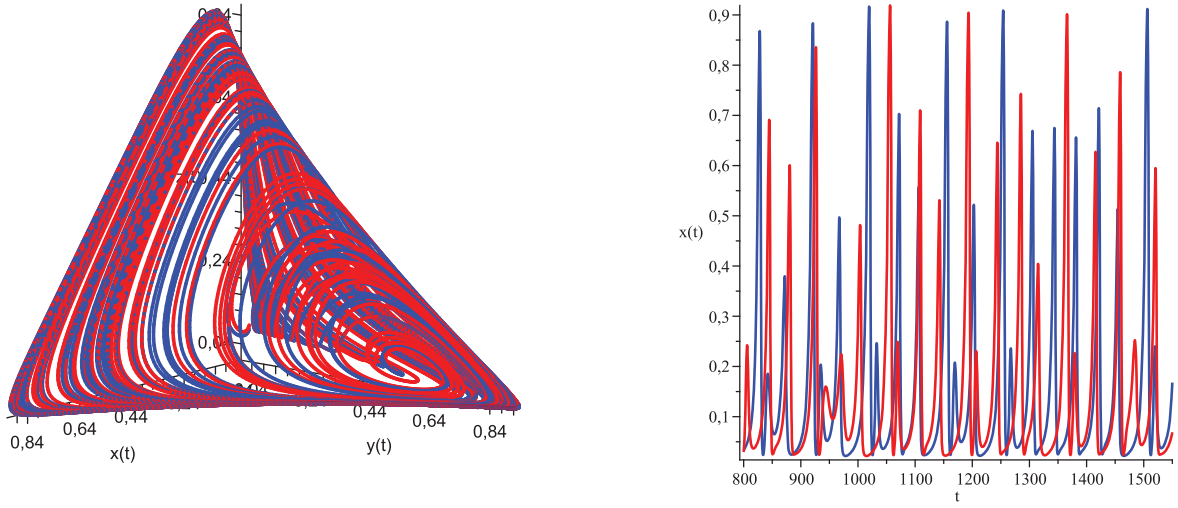
(a) (b)

Figura 4.5: Bifurcação de duplicação de período ocorrida com a solução periódica criada pela bifurcação de Hopf no equilíbrio G. (a) Bifurcação de duplicação de período $2T$, quando $a = 0.93$. Tempo de integração: $[1500, 1600]$. Condições Iniciais: $(0.1325, 0.6687, 0.19)$, $(0.13, 0.6, 0.2)$. (b) Comportamento periódico da coordenada $x(t)$ da solução em (a). Órbita de período $2T$, para $a = 0.93$. Tempo de integração: $[1500, 1600]$. Condições iniciais: $(0.1325, 0.6687, 0.2)$.



(a) (b)

Figura 4.6: (a) Bifurcação de duplicação de período $4T$, quando $a = 0.948$. Tempo de integração: $[1500, 1600]$. Condições Iniciais: $(0.1325, 0.6687, 0.19)$, $(0.13, 0.6, 0.2)$. (b) Comportamento periódico da coordenada $x(t)$ da solução em (a). Órbita de período $4T$, para $a = 0.948$. Tempo de integração: $[1500, 1600]$. Condições iniciais: $(0.1325, 0.6687, 0.2)$.



(a) (b)

Figura 4.7: Atrator caótico resultante da duplicação de período, com condições iniciais: $(0.1325, 0.6687, 0.19)$, $(0.13, 0.6, 0.2)$. (a) Atrator caótico para o sistema (4.14), com $a = 0.99$. Tempo de integração: $[0, 1850]$.(b) Dependência sensível às condições iniciais. Duas soluções muito próximas divergem exponencialmente no tempo, quando $a = 0.99$. Tempo de integração: $[800, 1550]$.

Apresentamos a seguir, um diagrama de bifurcação onde podemos ver a ocorrência da cascata de duplicação de períodos que culmina em caos, quando $a > 0.95$. Utilizamos

o *software Matlab* para a criação deste diagrama, sendo que a sequência de comandos utilizados está descrita no apêndice B.

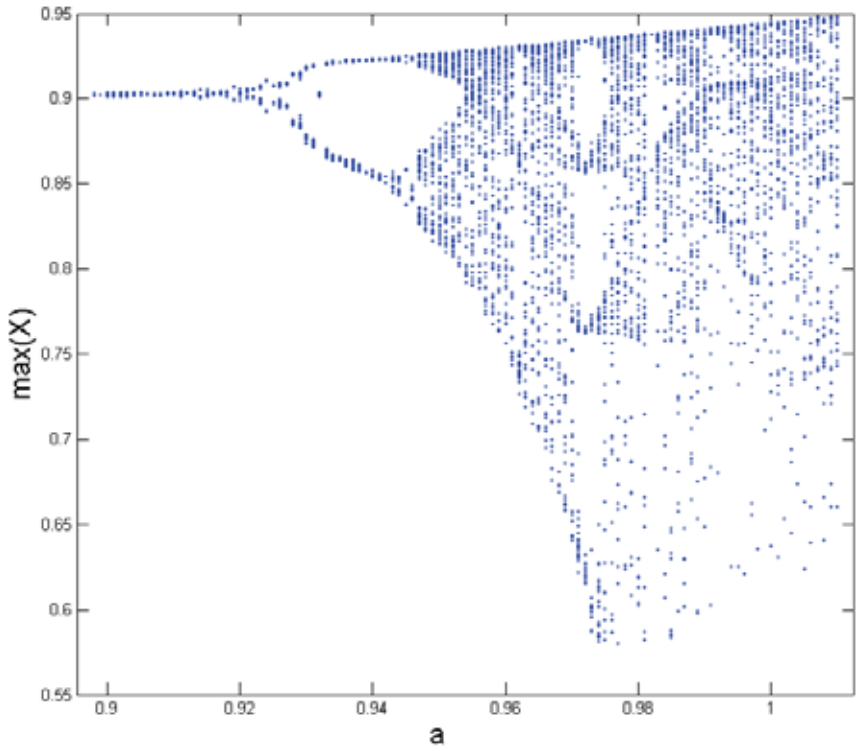


Figura 4.8: Diagrama de Bifurcação para o sistema (4.14). Da esquerda para direita temos bifurcações de período-2^k, conforme o valor de a aumenta, ocorrem sucessivas bifurcações, culminando em caos.

Através do diagrama de bifurcação mostrado na Figura 4.8, podemos visualizar a bifurcação de duplicação de períodos que ocorre no sistema (4.14). Notemos que para $a < 0.95$ o sistema apresenta uma cascata de duplicação de período, produzindo órbitas de período $2k$. Para $a > 0.95$, o sistema exibe comportamento caótico. Assim, temos que pequenas alterações no parâmetro a levam a uma dinâmica totalmente diferente, passando de um sistema periódico para um sistema que apresenta comportamento caótico.

Observamos que a dinâmica caótica ocorre quando o valor de a é aproximadamente 1. Outra maneira de comprovarmos a existência da dinâmica caótica do sistema é através do cálculo dos expoentes de Lyapunov. Em Itik & Banks [25] este cálculo foi efetuado, resultando em um valor positivo para um dos expoentes, o que caracteriza o comportamento caótico das soluções. Biologicamente poderíamos argumentar que o caos está relacionado com o processo de invasão do câncer no organismo, que ocorre em geral devido a forma descontrolada com que as células se dividem (duplicam-se) e crescem desordenadamente.

4.3.3 Considerações acerca do modelo

Com a análise feita em torno dos pontos de equilíbrio do sistema (4.14), encontramos valores dos parâmetros que possibilitam a coexistência das células tumorais, saudáveis

e imunes. Tal coexistência é representada matematicamente pela existência de um ciclo limite atrator, que surge em uma bifurcação do tipo Hopf. Além disso, mostramos que o sistema possui um atrator caótico, originado de uma cascata de duplicação de período que ocorre com a órbita periódica originada na bifurcação de Hopf. O estudo realizado aqui sugere que essa duplicação de períodos e a consequente formação do atrator caótico poderiam estar relacionados ao crescimento do tumor e ao comportamento descontrolado da doença.

Capítulo

5

Considerações Finais

Através deste trabalho esperamos contribuir com os estudos que buscam compreender melhor o comportamento desta doença tão letal, o câncer. Utilizando conceitos da teoria qualitativa das equações diferenciais ordinárias, analisamos dois sistemas que descrevem o crescimento de tumores de câncer, relacionando os resultados encontrados com a biologia do câncer, buscando descrever as possíveis situações que podem ocorrer acerca da doença.

Ao analisarmos a estabilidade local dos pontos de equilíbrio do sistema (4.10), observamos que quando o parâmetro que representa os efeitos negativos que células tumorais exercem sobre as células normais for menor que 10^{-5}, o paciente poderá conviver com a doença até que se reinicie o tratamento em busca da cura.

Já a análise feita em torno dos pontos de equilíbrio do sistema (4.14) assegura a coexistência entre as células tumorais, saudáveis e imunes para determinados valores de parâmetros. Esta coexistência é representada, matematicamente, pela existência de um ciclo limite atrator, que surge em uma bifurcação do tipo Hopf, a qual mostramos ser supercrítica, através do cálculo do primeiro coeficiente de Lyapunov, resultando em um valor negativo para o mesmo.

Além disso, mostramos que o sistema possui um atrator caótico, originado de uma cascata de duplicação de período que ocorre com a órbita periódica originada na bifurcação de Hopf. Supomos aqui, que esta cascata de duplicação de períodos pode descrever o modo pelo qual as células tumorais se dividem e a consequente formação do atrator caótico descreve o crescimento do tumor e o comportamento descontrolado da doença.

Bibliografia

[1] ARAÚJO, R. P., and McELWAIN, D. L. S. A history of the study of solid tumor growth: the contribution of mathematical modelling. *Bull Math Biol 66* (2004), 1039 - 1091.

[2] BOYCE, W. E., e DIPRIMA, R. *Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno*, Sétima edição, LTC, Rio de Janeiro, 2002.

[3] BURTON, A. C. Rate of growth of solid tumours as a problem of diffusion. *Growth 30* (1996), 157 - 176.

[4] CHAMMAS, R., SILVA, D. C. P., WAINSTEIN, A. J. A., e ABDALLAH, K. A. Imunologia Clínica das Neoplasias. Disponível em: `http://www.direxlim.fm.usp.br/download/imuneo.pdf` Acesso em: 11 de fevereiro de 2012.

[5] DEPARTAMENTO de ANATOMIA PATOLÓGICA e MEDICINA LEGAL da UFB. Imunologia dos Tumores. Disponível em: `http://www.medicina.ufba.br/imuno/roteiros_imuno/Tumores.pdf` Acesso em: 11 de fevereiro de 2012.

[6] FIEDLER-FERRARA, N., e PRADO, C. P. C. *Caos, uma introdução*. Editora Edgard Blücher LTDA, São Paulo, 1995.

[7] FINN, O. J. Cancer immunology.*NEJM 358*, 25 (2008), 2704 - 2715.

[8] FOLKMAN, J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol 6 (suppl 16)* (2002), 15 - 18.

[9] FOLKMAN, J., COLE, P., and ZIMMERMAN, S. Tumor behavior in isolated perfused organs: *in vitro* growth and metastases of biopsy material in rabbit thyroid and canine intestinal segment. *Ann. Surg. 164* (1966), 491 - 502.

[10] GALACH, M. Dynamics of the tumor-immune system competition-the efect of time delay. *Int. J. App. Math. Comput. Sci. 13 (3)* (2003), 395 - 406.

[11] GATENBY, R. A. Population ecology issues in tumor growth. *Cancer Res. 51* (1991), 2542 - 2547.

[12] GATENBY, R. A. Models of tumor-host interaction as competing populations: implications for tumor biology and treatment. *J. theor. Biol. 176* (1995), 447 - 455.

[13] GATENBY, R. A. Application of competition theory to tumour growth: implications for tumour biology and treatment. *Eur. J. Cancer 32A* (1996), 722 - 726.

[14] GLASS, L. Instability and mitotic patterns in tissue growth. *J. Dyn. Syst. Meas. Control 95* (1973), 324 - 327.

[15] GUCKENHEIMER, J., and HOLMES, P. *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields*. Springer, New York, 2002.

[16] HILL, A. V. The diffusion of oxygen and lactic acid through tissues. *R. Soc. Proc. B 104* (1928), 39 - 96.

[17] HIRSCH, M. W., SMALE, S., and DEVANEY, R.L. *Differencial Equations, Dynamical Systems & an Introduction to Chaos*, 2nd ed. Elsevier Academic Press, San Diego, 2004.

[18] INCA. Bases do tratamento. Disponível em: `http://www.inca.gov.br/enfermagem/docs/cap7.pdf`. Acesso em: 29 de maio de 2011.

[19] INCA. Carcinogênese: Mecanismo de desenvolvimento dos tumores. Disponível em: `http://www.inca.gov.br/situacao/arquivos/carcinogenese.pdf`. Acesso em: 26 de maio de 2011.

[20] INCA. Fisiopatologia do câncer. Disponível em: `http://www.inca.gov.br/enfermagem/docs/cap2.pdf`. Acesso em: 26 de julho de 2011.

[21] INCA. Imunoterapia. Disponível em: `http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=104`. Acesso em: 05 de janeiro de 2012.

[22] INCA. O que é câncer? Disponível em: `http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322`. Acesso em: 24 de maio de 2011.

[23] INCA. Perguntas e respostas sobre transplante de medula óssea. Disponível em: `http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=125`. Acesso em: 30 de maio de 2011.

[24] INCA. *Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil*. INCA, Rio de Janeiro, 2009.

[25] ITIK, M., and BANKS, S.P. Chaos in a three-dimensional cancer model. *Internat. J. Bifur. Chaos 20*, 1 (2010), 71 - 79.

[26] KERBEL, R.S., and KAMEM, B.A. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer 4* (2004), 423 - 436.

[27] KUZNETSOV, Y. A. *Elements of Applied Bifurcation Theory*, Springer Verlag, New York, 2004.

[28] LABOURIAU, I. S. Degenerate Hopf bifurcation and nerve impulse. *SIAM J. of Math Anal 20-1* (1989), 1 - 12.

[29] LIOTTA, L. A., KLEINERMAN, J., and SAIDEL, G. M. Quantitative relationships of intravascular tumor cells, tumor vessels, and pulmonary metastases following tumor implantation.*Cancer Res 34* (1974), 997 - 1004.

[30] LORENZ, E. N. Deterministic nonperiodic flow.*J. Atmos. Sci. 20* (1963), 130 - 141.

[31] MESSIAS, M., CARVALHO, D. B., and MELLO, L. F. Degenerate Hopf bifurcations in Chua's system. *Internat. J. Bifur. Chaos Appl. Sci. Engrg 2* (2009), 497 - 515.

[32] MONTEIRO, L. H. A. *Sistemas dinâmicos*. Livraria da Física, São Paulo, 2006.

[33] MSD. Tratamento do câncer. Disponível em: `http://mmspf.msdonline.com.br/pacientes/manual_merck/secao_15/cap_166.html`. Acesso em: 05 de janeiro de 2012.

[34] ORME, M.E., and CHAPLAIN, M. A.J. A mathematical model of vascular tumour growth and invasion. *Math. Comput. Model. 23* (1996), 43 - 60.

[35] OTAKE, A. H., CHANMAS, R., and ZATZ, R. Câncer: novos alvos para tratamento. *Ciência Hoje 38* (2006), 28-33.

[36] PANETTA, J.C. A mathematical model of periodically pulsed chemotherapy: tumor recurrence and metastasis in a competitive environment. *Bull Math Biol 58* (1996), 425 - 447.

[37] PIOTROWSKA, M.J. Hopf bifurcation in a solid avascular tumour growth model with two discrete delays. *Math. Comput. Model. 47* (2008), 597 - 603.

[38] POINCARÉ, H. Sur le problème des trois corpos et les équation de la dynamique. *Acta Math 13* (1890), 259.

[39] PONTRYAGIN, L. S. *Ordinary Differential Equations*. Addison-Wesley Publishing Company Inc., Reading, 1962.

[40] ROCHE, D. Imunoterapia. Disponível em: `http://www.dialogoroche.com.br/portal/eipf/br/br_portal/dialogo_patient/imunoterapia`. Acesso em: 11 de setembro de 2011.

[41] RODRIGUES, D.S. *Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimeoterapia antineoplásica*. Dissertação, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, Fevereiro 2011.

[42] SOTOMAYOR, J. *Lições de equações diferenciais ordinárias*. Projeto Euclides - IMPA - Instituto Nacional de Matemática Pura e Aplicada, Rio de Janeiro, 1979.

[43] THOMLINSON, R. H., and GRAY, L.H. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br. J. Cancer 9* (1955), 539-549.

[44] WEINBERG, R. A. *A Biologia do Câncer*. Artmed, Porto Alegre, 2008.

Apêndice

A

Cálculo do primeiro coeficiente de Lyapunov (sistema (4.14))

Utilizando o *software Maple*, elaboramos um algoritmo baseado em Kuznetsov [27], que efetua o cálculo do primeiro coeficiente de Lyapunov para o sistema (4.14).

Considere o sistema n-dimensional

$$x^{'} = F(x,\mu),\ x \in \mathbb{R}^n, \mu \in \mathbb{R}, \tag{A.1}$$

com (n>2). O algoritmo para o cálculo do coeficiente de Lyapunov pode ser resumido através dos seguintes passos:

Passo 1:

Encontre o valor crítico do parâmetro μ_0 para o qual o sistema (A.1) possui um equilíbrio x_0 com autovalores $\lambda_{1,2} = \pm i\omega_0,\ \omega_0 > 0$, não havendo outros autovalores críticos (imaginários puros). Para $n = 3$, este valor crítico será encontrado, resolvendo o sistema

$$\begin{aligned} F(x,\mu) &= 0, \\ \det M(x,\mu) &= 0, \end{aligned}$$

sendo que a matriz M é definida por

$$M = \begin{pmatrix} a_{22}+a_{11} & a_{23} & -a_{13} \\ a_{32} & a_{33}+a_{11} & a_{12} \\ -a_{31} & a_{21} & a_{33}+a_{22} \end{pmatrix},$$

em que a_{jk} são os elementos de $F_x(x,\mu)$. Daí, temos que os autovalores $\lambda_{1,2}$ de $A = F_x(x,\mu_0)$, com $\lambda_1 + \lambda_2 = 0$, são puramente imaginários, e $\lambda_3 \neq 0$.

Passo 2:

Calcule os autovetores complexos $q, p \in \mathbb{C}^n$, tais que

$$Aq = i\omega_0 q,\ A^t p = -i\omega_0 p,\ \langle p, q\rangle = 1,$$

em que, $A = F_x(x, \mu_0)$ e $\langle p, q\rangle = \sum_{k=1}^{n} \overline{p}_k p_k$.

Passo 3:

Encontre $s \in \mathbb{R}^n$ e $r \in \mathbb{C}^n$, tais que

$$As = B(q, \overline{q}),\ (2i\omega_0 I_n - A)r = B(q, q),$$

em que I_n é a matriz identidade $n \times n$ e $B(q, q)$ é definida por

$$B_i(q, p) = \sum_{j,k=1,...,n} \left.\frac{\partial^2 F_i(x, \mu_0)}{\partial x_j \partial x_k}\right|_{x=x_0} q_j p_k,$$

para $i = 1, ..., n$.

Passo 3:

Calcule

$$l_1 = \frac{1}{2\omega_0}\mathrm{Re}[\langle p, C(q, q, \overline{q})\rangle - 2\langle p, B(q, s)\rangle + \langle p, B(\overline{q}, r)\rangle],$$

em que $B(q, q)$ é definida como acima e

$$C_i(q, p, r) = \sum_{j,k,\ell=1,...,n} \left.\frac{\partial^3 F_i(x, \mu_0)}{\partial x_j \partial x_k \partial x_\ell}\right|_{x=x_0} q_j p_k r_\ell,$$

para $i = 1, ..., n$

Assim, temos a seguinte sequência de comandos:

```
> restart:
> c := 0.6:
> d := 1.5:
> f := 1:
> g := 0.2:
> h := 0.5:
> e := 4.5:
> b := 2:
>
> with(linalg):
> readlib(mtaylor):
> readlib(coeftayl):
>
> F[1] := x[1]*(1-x[1])-a*x[1]*x[2]-b*x[1]*x[3]:
> F[2] := c*x[2]*(1-x[2])-d*x[2]*x[1]:
> F[3] := e*x[1]*x[3]/(x[1]+f)-g*x[1]*x[3]-h*x[3]:
>
> A := jacobian([F[1], F[2], F[3]], [x[1], x[2], x[3]]):

> B := transpose(A):
```

```
> H[1] := hessian(F[1], [x[1], x[2], x[3]]):

> H[2] := hessian(F[2], [x[1], x[2], x[3]]):

> H[3] := hessian(F[3], [x[1], x[2], x[3]]):

> M := matrix(3, 3, [A[2, 2]+A[1, 1], A[2, 3], -A[1, 3], A[3, 2], A[3, 3]+
A[1, 1], A[1, 2], -A[3, 1], A[2, 1], A[3, 3]+A[2, 2]]):

> sol := solve({F[1] = 0, F[2] = 0, F[3] = 0, det(M) = 0}, {a, x[1], x[2], x[3]}):

> assign(sol[4]):

> ev := eigenvects(map(eval, A), 'radical'):

> q := ev[2][3][1]:

> q1 := map(conjugate, q):

> ev := eigenvects(map(eval, B), 'radical'):

> P := ev[2][3][1]:

> P1 := map(conjugate, P):

> sp := simplify(conjugate(evalm(&*(transpose(P1), q)))):

> p := map(simplify, map(evalc, evalm(P/sp))):

> p1 := map(conjugate, p):

> simplify(evalm(&*(transpose(p1),q))):

> b := vector(3,[evalm(&*(transpose(q),&*(H[1],q))),
evalm(&*(transpose(q),&*(H[2], q))),evalm(&*(transpose(q),&*(H[3], q)))]):

> c := vector(3,[evalm(&*(transpose(q),&*(H[1],q1))),
evalm(&*(transpose(q),&*(H[2],q1))),evalm(&*(transpose(q),&*(H[3], q1)))]):

> s := evalm(&*(inverse(A),c)):

> r := evalm(&*(inverse(.357455322*(2*I)-A), b)):
```

```
> f := vector(3, [evalm(&*(transpose(q),&*(H[1], s))),
evalm(&*(transpose(q),&*(H[2],s))), evalm(&*(transpose(q),&*(H[3],s)))]):

> g := vector(3,[evalm(&*(transpose(q),&*(H[1],r))),
evalm(&*(transpose(q),&*(H[2],r))),evalm(&*(transpose(q),&*(H[3], r)))]):

> L[0] := simplify(evalc(Re(-4*p1[3]*q[1]*s[1]+2*p1[3]*q1[1]*r[1]))/(2*.357455322));

                              L[0]= -1.854776782.10^{8}
```

Apêndice

B

Diagrama de bifurcação do sistema (4.14)

A sequência de comandos a seguir foi executada através do *software Matlab*, sendo utilizada para a geração do diagrama de bifurcação do sistema (4.14) (Figura 4.8), no qual ocorre uma cascata de bifurcação de período que culmina em caos.

```
function cancer;

clc;

%%%% Número de variáveis e condições iniciais:

xini=[0.1325, 0.6687,0.19];

%%%% Time parameters:

trans=2000;
tend=2700;
tstep=0.01;

a=1;   % (valor para o qual o caos ocorre)

amin=0.86;
amax=1.01;
aint=0.001;

brange=[amin aint amax];

integration(xini,trans,tend,tstep,a);
```

```
bifurcation(xini,trans,tend,tstep,brange);

%=====================================================================
% Integração
%=====================================================================

function output=integration(x0,trans,tend,tstep,a);

[t,x] = run(x0,trans,tend,tstep,a);

set(figure(1),'Position', [400 400 500 300]);
clf;

plot(t,x(:,1:3));
xlabel('Time','fontsize',18);
ylabel('Variables','fontsize',18);
xlim([0 tend]);
legend('X','Y','Z');

set(figure(2),'Position', [400 400 500 300]);
clf;

plot3(x(:,1),x(:,2),x(:,3));
xlabel('X','fontsize',18);
ylabel('Y','fontsize',18);
zlabel('Z','fontsize',18);
box on

%=====================================================================
% Bifurcação
%=====================================================================

function output=bifurcation(x0,trans,tend,tstep,range);

D=[];  % data (bifurcation diagram)

for a=range(1):range(2):range(3)

    fprintf('a=%g...\n',a);

    [t,x] = run(x0,trans,tend,tstep,a);

    for i=2:length(x(:,2))-1
        if((x(i,2)>x(i-1,2))&&(x(i,2)>x(i+1,2)))
```

```
            D=[D; a x(i,2)];
        end
    end

end

figure(3)
plot(D(:,1),D(:,2),'ro','MarkerEdgeColor','b','MarkerFaceColor','b','MarkerSize',2)

xlabel('a','fontsize',18);
ylabel('max(X)','fontsize',18);


% ========================================================================
% Run
% ========================================================================

function [t,x]=run(x0,trans,tend,tstep,a)

ttrans = [0:tstep:trans];
tspan = [0:tstep:tend];

option = [];
%option = odeset('RelTol', 1e-5);
%option=odeset('OutputS',[1:3],'OutputF','odeplot');

if trans > 0
    [t x] = ode45(@dxdt,ttrans,x0,option,a);
    x0=x(end,:);
end

[t x] = ode45(@dxdt,tspan,x0,option,a);

% ========================================================================
% dxdt
% ========================================================================

function y = dxdt(t,x,a)

%%% parameters

b=2;
%a=0.717475;
c=0.6;
```

```
d=1.5;
e=4.5;
f=1;
g=0.2;
h=0.5;

%%% equações

y = [
     x(1)*(1-x(1))-a*x(1)*x(2)-b*x(1)*x(3);            % dx/dt
     c*x(2)*(1-x(2))-d*x(1)*x(2);           % dy/dt
     (e*x(1)*x(3))/(x(1)+f)-g*x(1)*x(3)-h*x(3);       % dz/dt
] ;
```