

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**

Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente

Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Computacional

# Comportamento Caótico em Modelos Matemáticos de Câncer

Patrícia Demétria Branco da Silva  
Orientador: Prof. Dr. Marcelo Messias

Presidente Prudente, 06 de Junho de 2014.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**

Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente

Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Computacional

# Comportamento Caótico em Modelos Matemáticos de Câncer

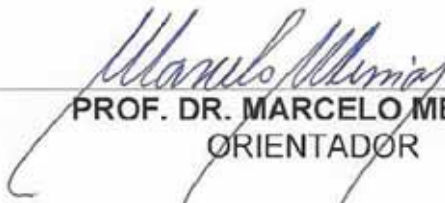
Patrícia Demétria Branco da Silva

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Messias

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Computacional da Faculdade de Ciências e Tecnologia da UNESP para obtenção do título de Mestre em Matemática Aplicada e Computacional.

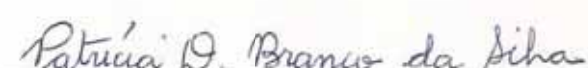
Presidente Prudente, 06 de Junho de 2014.

BANCA EXAMINADORA

  
\_\_\_\_\_  
PROF. DR. MARCELO MESSIAS  
ORIENTADOR

  
\_\_\_\_\_  
PROF. DR. MÁRCIO RICARDO ALVES GOUVEIA  
IBILCE/UNESP

  
\_\_\_\_\_  
PROFA. DRA. CRISTIANE NESPOLI MORELATO FRANÇA  
FCT/UNESP

  
\_\_\_\_\_  
PATRICIA DEMETRIA BRANCO DA SILVA

Presidente Prudente (SP), 06 de junho de 2014.

RESULTADO: APROVADO

## FICHA CATALOGRÁFICA

S582c Silva, Patrícia Demétria Branco.  
Comportamento caótico em modelos matemáticos de câncer / Patrícia Demétria Branco da Silva. - Presidente Prudente : [s.n.], 2014  
74 f. : il.

Orientador: Marcelo Messias  
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologia  
Inclui bibliografia

1. Sistemas dinâmicos. 2. Modelagem matemática do câncer. 3. Bifurcação e caos. I. Messias, Marcelo. II. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências e Tecnologia. III. Título.

*Aos meus pais,  
Sérgio e Maria Luiza.*

---

# Agradecimentos

Devoto todo meu agradecimento a Nosso Senhor Jesus Cristo, pelas mãos maternais de Maria, Sua Santíssima Mãe, por me conduzir a Ele no cumprimento de meus deveres.

Agradeço aos meus pais, Sérgio e Maria Luiza, por confiarem em mim e me impulsionarem a cumprir o meu objetivo. Agradeço ao meu noivo, Danilo, por todo o apoio e incentivo.

Aos meus colegas de estudos de todas as turmas que tive contato, desde a primeira turma de 2010 até a turma de 2013, deixo meu sincero agradecimento por todo o auxílio, incentivo e em especial a alguns, por terem sido em muitos momentos, mais do que amigos, como família para mim.

Agradeço também aos professores do Pos-MAC, particularmente a meu orientador Marcelo Messias.

Não posso deixar de agradecer aos funcionários da Seção de Pós-Graduação e do Escritório de Pesquisa, por todo serviço prestado com dedicação. Em especial agradeço à Vera, secretária da Direção, por sempre me atender com carinho e encaixar uma reunião na agenda apertada do orientador.

Também sou grata à FAPESP pelo auxílio financeiro, este tão necessário para a realização desde trabalho.

*“Senhor, instrua-me acerca do que devo ensinar,  
ensina-me acerca de que maneira devo me corrigir.”*

*Santo Agostinho de Hipona (354-430)*

---

# Resumo

No presente trabalho estudamos um sistema de equações diferenciais ordinárias de um modelo biológico de câncer que apresenta caos. Para o estudo faz-se necessário o conhecimento a respeito de bifurcações, em especial a bifurcação de Hopf e a de período duplo (“flip”), também de uma noção básica de dinâmica simbólica. O modelo é analisado de duas formas. No decorrer da primeira análise são fixados os parâmetros envolvidos, deixando variar somente um deles, a taxa de crescimento das células saudáveis. Para determinado valor crítico deste parâmetro, em torno do ponto de equilíbrio de coexistência entre as três populações celulares em estudo (células saudáveis, células do sistema imune e células tumorais), ocorre o surgimento de um ciclo limite, originado de uma bifurcação de Hopf. Em seguida, há uma bifurcação de duplicação de período de tal ciclo limite, conduzindo as soluções ao comportamento caótico. Numa segunda abordagem, são variados dois parâmetros, a taxa de inativação das células efetoras pelas células tumorais e a taxa de inativação das células tumorais pelas células efetoras. Encontra-se um regime paramétrico no qual as soluções que possuem comportamento caótico têm suas trajetórias tendendo a um comportamento ordenado, o que é verificado através do cálculo da entropia topológica, expoentes de Lyapunov e previsibilidade.

**Palavras-chave:** Sistemas dinâmicos, modelagem matemática do câncer, bifurcação, caos.

# Abstract

---

## **Chaotic Behavior in Mathematical Models of Cancer**

In this work we study a system of ordinary differential equations which represent a mathematical model of cancer which has chaotic dynamics. In the study we use the bifurcation theory, especially the Hopf bifurcation and the period doubling bifurcation (flip), we also use the basic notion of symbolic dynamics. The model is analyzed from two points of view. In the first one we consider all the parameters as being fixed and vary only one of them, which is related to the growth rate of the healthy cells. For a determined critical value of this parameter, a Hopf bifurcation occurs in the equilibrium point representing the coexistence of the three types of cells (healthy cells, immune system cells and tumor cells), giving rise to the existence of a limit cycle. Studying the continuation of this limit cycle, we detect the occurrence of a cascade of period doubling bifurcations which, in the limit, leads to the chaotic behaviour of the solutions. In a second analysis, we vary two of the parameters of the model, representing the inactivation of the immune system cells by the tumor cells and the inactivation of the tumor cells by the immune system cells. In this analysis we determined certain parameter values for which the solutions having chaotic behavior tend to a regular regime, which is obtained by the calculation of the topological entropy, the Lyapunov exponents and predictability.

# Lista de Figuras

---

1	(a) Duas posições relativas das nullclines. (b) Diagrama de bifurcação do sistema (2). . . . .	16
2	Retratos de fase do sistema (2). (a) Só existe o equilíbrio trivial; (b) Após passar pela curva $S$ surgem os equilíbrios $A$ estável e $C$ instável; (c) Após passar pela curva $N$ surge um ciclo limite estável; (d) O equilíbrio $A$ agora é um foco instável.	17
3	Retratos de fase do sistema (2). (a) Na curva $S$ , acima e à esquerda do ponto $B$ . (b) Na curva $P$ . (c) Na curva $S$ , abaixo e à direita do ponto $B$ ; (d) No ponto $B$ .	17
4	Gráfico das curvas $S$ e $N$ , onde ocorre uma intersecção. Neste gráfico, a curva $S$ é representada pela cor vermelha e a curva $N$ pela cor verde. . . . .	18
5	Dimensões do tumor, segundo a divisão celular, para humanos. . . . .	21
6	Angiogênese tumoral. Figura adaptada de [18]. . . . .	23
7	Diagrama de bifurcação de (3). . . . .	25
8	Diagrama de bifurcação de $\dot{x} = \alpha x - x^2$ . . . . .	27
9	Diagrama de bifurcação de $\dot{x} = \alpha x - x^3$ (bifurcação forquilha subcrítica). . . . .	29
10	Diagrama de bifurcação de $\dot{x} = \alpha x + x^3$ (bifurcação forquilha supercrítica). . . . .	29
11	Bifurcação de Hopf supercrítica. Figura adaptada de [21]. . . . .	32
12	Retratos de fases para o sistema Massa-Mola: (a) $\alpha = -1$ ; (b) $\alpha = 0$ ; (c) $\alpha = 0.1$ e (d) $\alpha = 1$ . . . . .	33
13	Retrato de fases de $\dot{x} = y, \dot{y} = x - x^3$ . . . . .	34
14	Retrato de fases de $\dot{x} = y, \dot{y} = x^3 - x$ . . . . .	35
15	(a) Ponto de equilíbrio estável; (b) sobre uma bifurcação de Hopf tornando-se instável; (c) em seguida ocorre uma bifurcação “flip” com duplicação de período.	36
16	Bifurcação sela-foco num sistema tridimensional. A trajetória $\Gamma$ percorre um loop homoclínico tendendo à variedade estável $W^S$ . Figura retirada de [19]. . . . .	40
17	Ferradura de Smale: primeira e segunda iterações de $F$ . . . . .	41
18	Mapa logístico com suas iteradas assintóticas. (a) Cascata “flip” com duplicações de período para $\alpha = 3,5699456$ ; (b) A partir de $\alpha > 3,5699456$ o comportamento é caótico. Figura retirada de [8]. . . . .	42

- 
- 19 Atrator caótico do sistema (2). Condição inicial:  $(0.9, 0.22, 0.1)$ . Tempo de integração:  $[0, 1000]$ . Os pontos  $O$  e  $P_1$  não diferem na projeção feita no plano- $yz$ , eles estão no canto inferior esquerdo do atrator. O ponto  $P_2$  se localiza no canto direito inferior; o ponto  $P_3$  está contido no que aparenta ser um círculo ovalado superior e o ponto  $P_4$  está contido no inferior. . . . . 51
- 20 Retrato de fase do sistema (3) nas proximidades do ponto de equilíbrio  $P_4$ , com as condições iniciais:  $(0.66, 0.07, 0.13)$ . (a)  $P_4$  é uma espiral estável para  $\rho_1 = 0.34$ . Tempo de integração:  $[200, 600]$ . (b)  $P_4$  é uma espiral fracamente estável para  $\rho_1 = 0.38$ . Tempo de integração:  $[200, 2500]$ . . . . . 55
- 21 Retrato de fase do sistema (3) nas proximidades do ponto de equilíbrio  $P_4$ , com condições iniciais:  $(0.66, 0.07, 0.13)$ . (a)  $P_4$  é uma espiral instável para  $\rho_1 = 0.4$ . Tempo de integração:  $[2, 300]$ . (b) Aparece o ciclo limite quando o parâmetro passa pelo valor crítico  $\rho_1 = 0.382459984$ . Tempo de integração:  $[10000, 10020]$ . 55
- 22 Retrato de fase do sistema (3). Órbita periódica de período  $T$  no ponto  $P_4$  criada pela bifurcação de Hopf. (a) Ciclo limite em  $\rho_1 = 0.45$ , com as condições iniciais  $(0.66, 0.07, 0.13)$ ,  $(0.668, 0.079, 0.132)$ , tempo de integração  $[1200, 1600]$ ; (b) Comportamento periódico da solução para  $\rho_1 = 0.45$ ,  $x \times t$ , condição inicial  $(0.66, 0.07, 0.13)$ , tempo de integração  $[1200, 1600]$ . . . . . 56
- 23 Retrato de fase do sistema (3). Bifurcação de duplicação de período  $2T$  no ponto  $P_4$  criada pela bifurcação de Hopf. (a) Bifurcação de período  $2T$  em  $\rho_1 = 0.49$ , com as condições iniciais  $(0.66, 0.07, 0.13)$ ,  $(0.668, 0.079, 0.132)$ , tempo de integração  $[1200, 1600]$ ; (b) Comportamento periódico da solução para  $\rho_1 = 0.49$ ,  $x \times t$ , condição inicial  $(0.66, 0.07, 0.13)$ , tempo de integração  $[1200, 1600]$ . . . . 57
- 24 Retrato de fase do sistema (3). Bifurcação de duplicação de período  $4T$  no ponto  $P_4$  criada pela bifurcação de Hopf. (a) Bifurcação de período  $4T$  em  $\rho_1 = 0.498$ , com as condições iniciais  $(0.66, 0.07, 0.13)$ ,  $(0.668, 0.079, 0.132)$ , tempo de integração  $[1200, 1600]$ ; (b) Comportamento periódico da solução para  $\rho_1 = 0.498$ ,  $x \times t$ , condição inicial  $(0.66, 0.07, 0.13)$ , tempo de integração  $[1200, 1600]$ . . . . 57
- 25 Retrato de fase do sistema (3). (a) Atrator caótico criado pela sequência de bifurcações “flip” em  $\rho_1 = 0.518$ , com as condições iniciais  $(0.66, 0.07, 0.13)$ ,  $(0.668, 0.079, 0.132)$ , tempo de integração  $[0, 3000]$ ; (b) Comportamento periódico da soluções indicando dependência sensível às condições iniciais pela divergência entre as trajetórias em  $\rho_1 = 0.518$ , condições iniciais  $(0.66, 0.07, 0.13)$ ,  $(0.668, 0.079, 0.132)$ , tempo de integração  $[100, 600]$ . . . . . 58
- 26 Evolução temporal das células hospedeiras e tumorais. (a)  $\rho_1 = 0.54$ ,  $x \times t$ ; (b)  $\rho_1 = 1.40$ ,  $x \times t$ ; (c)  $\rho_1 = 0.54$ ,  $z \times t$ ; (d)  $\rho_1 = 1.40$ ,  $z \times t$ . . . . . 59

27	Na Figura (a), o gráfico da evolução temporal das células tumorais com $\alpha_{23} = 0.9435$ e $\alpha_{32} = 5$ ; em (b), o mapa unimodal iterado, obtido a partir da plotagem dos sucessivos máximos locais da dinâmica de tempo das células tumorais, $z_1$ , no atrator estranho, com os mesmos valores dos parâmetros em (a). Figura do mapa logístico adaptada do artigo [4]. . . . .	64
28	Cálculo da entropia topológica em função dos parâmetros $\alpha_{23}$ e $\alpha_{32}$ . . . . .	64
29	Bifurcação inversa de Feigenbaum obtida em função das células tumorais, com a variação do parâmetro de inativação das células tumorais pelas células imunes (valor de $\alpha_{32}$ fixo em 5). Observa-se, com o crescimento de $\alpha_{23}$ , que o cenário evolui para a ordem. Embaixo, segue o gráfico dos expoentes de Lyapunov, onde $\lambda_1$ , em vermelho, é o indicador do caos. Figura dos Expoentes de Lyapunov adaptada do artigo [4]. . . . .	66
30	Valores do expoente de Lyapunov $\lambda_1$ em função dos parâmetros $\alpha_{23}$ e $\alpha_{32}$ . Figura adaptada do artigo [4]. . . . .	67
31	Cálculo da previsibilidade $P$ em função dos parâmetros $\alpha_{23}$ e $\alpha_{32}$ . . . . .	68

---

# Sumário

<b>1</b>	<b>Modelo de Competição entre Predador e Presa</b>	<b>12</b>
1.1	Introdução . . . . .	12
1.2	Competição entre Predadores por Recursos e Saturação do Predador . . . .	14
<b>2</b>	<b>Modelagem Matemática em Câncer e Teoria</b>	<b>20</b>
2.1	Conceitos sobre biologia do câncer e modelagem . . . . .	20
2.1.1	Crescimento tumoral . . . . .	21
2.1.2	Formas de tratamento . . . . .	22
2.1.3	Angiogênese . . . . .	23
2.2	Bifurcações em sistemas de tempo contínuo . . . . .	24
2.2.1	Bifurcação Sela-Nó . . . . .	25
2.2.2	Bifurcação Transcrítica . . . . .	26
2.2.3	Bifurcação de Forquilha . . . . .	28
2.2.4	Bifurcação de Hopf . . . . .	30
2.2.5	Bifurcação Homoclínica e Bifurcação Heteroclínica . . . . .	34
2.2.6	Bifurcação de Período Duplo “flip” . . . . .	35
2.3	Caracterização da Dinâmica Caótica . . . . .	36
2.3.1	Definição de Atrator . . . . .	36
2.3.2	Definição de Caos . . . . .	37
2.3.3	Expoente de Lyapunov . . . . .	38
2.3.4	Teorema de Shilnikov . . . . .	39
2.3.5	Cenário de Feigenbaum via duplicação de período . . . . .	41
2.4	Definições sobre Dinâmica Simbólica e Teoria Kneading . . . . .	43
<b>3</b>	<b>Estudo de um Modelo Matemático Caótico de Câncer</b>	<b>45</b>
3.1	Introdução . . . . .	45
3.2	Equações do modelo e pontos de equilíbrio . . . . .	46
3.3	Uma análise dinâmica . . . . .	52
3.3.1	Bifurcações “flip” conduzindo ao caos . . . . .	56
3.3.2	Análise da influência de $\rho_1$ . . . . .	58
3.3.3	Conclusões sobre o estudo do modelo de câncer . . . . .	59

<b>4</b>	<b>Propriedades Topológica e Dinâmica do Modelo de Crescimento de Câncer</b>	<b>61</b>
4.1	Introdução . . . . .	61
4.2	Propriedades topológicas e dinâmicas . . . . .	62
4.2.1	Dinâmica Simbólica e Entropia Topológica . . . . .	62
4.2.2	Expoentes e dimensão de Lyapunov e Previsibilidade . . . . .	65
4.3	Considerações acerca deste estudo . . . . .	67
<b>A</b>	<b>Cálculo do Primeiro Coeficiente de Lyapunov (sistema (3))</b>	<b>71</b>

# Modelo de Competição entre Predador e Presa

O objetivo do estudo qualitativo das equações diferenciais é obter informações qualitativas nas situações onde não é possível resolver uma equação ou um sistema de equações analiticamente. Esta técnica será aplicada no decorrer deste capítulo, conforme Bazykin [1] no estudo de um sistema de interação predador-presa do tipo Lotka-Volterra. Dentre os tipos de interações entre espécies que ocorrem na ecologia, o sistema predador-presa é o que desempenha o papel mais importante no funcionamento dos ecossistemas.

## 1.1 Introdução

A história do uso da matemática como ferramenta para a ecologia teve seu início com Thomas Malthus (1798). A dinâmica de uma população, sem limites de recursos, pode ser obtida com o estudo da equação diferencial ordinária dada por  $\dot{x} = ax$ , que tem como solução  $x(t) = x_0 e^{at}$  para uma população inicial de tamanho  $x_0$ . Esta equação é conhecida como a equação de crescimento exponencial.

Antes de Malthus, muitos outros estudiosos se aventuraram nesta área de pesquisa. Verhulst (1838) descreveu a dinâmica de uma população que é restrita pela necessidade de recursos limitados. O modelo matemático para este tipo de população é dado pela equação  $\dot{x} = ax(K - x)/K$ , conhecida como equação logística, onde  $K$  é o tamanho estacionário da população.

Mais adiante na década de 1920, com Lotka e Volterra, apareceram os primeiros estudos de interação entre espécies, descritos matematicamente por sistemas de equações

diferenciais ordinárias, com o modelo clássico dado por

$$\begin{aligned}\dot{x} &= ax - bxy, \\ \dot{y} &= -cy + dxy,\end{aligned}$$

onde  $a$ ,  $b$ ,  $c$  e  $d$  são parâmetros.

Na década de 1960, a ecologia matemática teve um profícuo desenvolvimento, ajudada pelos recursos computacionais que tiveram progresso nessa época. Mas a construção e o cálculo numérico de um modelo exato só podem ser bem sucedidos se forem feitos com base em um estudo analítico, como o possibilitado pelos elementos da teoria qualitativa. Daí a importância do estudo qualitativo dos sistemas, onde são analisados modelos idealizados e simplificados mediante a situação que descreve.

No caso de modelos matemáticos de equações diferenciais ordinárias aplicados na biologia do câncer, utilizados atualmente por muitos pesquisadores, podemos observar que os sistemas do tipo presa-predador têm um papel fundamental. De fato, muitos trabalhos foram escritos com base nestes modelos, como os exemplos que descrevemos a seguir.

- *The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study*, de De Pillis e Radunskaya [17], apresenta um modelo de competição entre três tipos celulares, células hospedeiras, células do sistema imune e células tumorais, que é descrito pelo seguinte sistema:

$$\dot{N} = r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 TN,$$

$$\dot{T} = r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 IT - c_3 TN,$$

$$\dot{I} = s + \frac{\rho IT}{\alpha + T} - c_1 IT - d_1 I.$$

- *Analysis of the Hopf bifurcation for the family of angiogenesis models*, de Piotrowska e Forys [16], apresenta um modelo com dois delays de tempo discreto, descrevendo o processo de angiogênese tumoral:

$$\dot{p}(t) = -rp(t) \ln \left( \frac{p(t - \tau_1)}{q(t - \tau_1)} \right),$$

$$\dot{q}(t) = q(t) \left( b \left( \frac{p(t - \tau_2)}{q(t - \tau_2)} \right)^\alpha - ap^{2/3}(t) - \mu \right).$$

- *On the holistic approach in cancer biology: Tumor necrosis factor, colon cancer cells, chaos theory and complexity*, de Muc-Wierzygon et al. [15], apresenta um modelo de variação dos genes de expressão dos fatores de necrose tumoral  $RI$  e  $RII$  e do fator

de necrose tumoral  $\alpha$ , analisados em três situações diferentes: tecido tumoral, tecido inalterado ao redor do tumor e região de metástase:

$$\begin{aligned}\dot{z}(t) &= k_z(v(t - \tau) - z(t)), \\ \dot{v}(t) &= \beta v(t) - (v(t)f(t))^n, \\ \dot{f}(t) &= k_a \rho f(t) - [v(t)f(t)]^n - f(t).\end{aligned}$$

- *The chaos and optimal control of cancer model with complete unknown parameters, de El-Gohary e Alwasel [6], apresenta um modelo de competição entre células tumorais que estão em repouso e células tumorais ativas, estudando o caos e o controle ideal:*

$$\begin{aligned}\dot{M} &= q + rM(1 - k_1^{-1}M) - \alpha MN, \\ \dot{N} &= \beta NZ - d_1 N, \\ \dot{Z} &= sZ(1 - K_2^{-1}Z) - \beta NZ - d_2 Z.\end{aligned}$$

- *Conceptual frameworks for mathematical modeling of tumor growth dynamics, de Bajzer, Marusic e Vuk-Pavlovic [2], apresenta uma discussão de alguns modelos matemáticos empíricos e funcionais de crescimento de tumor multicelular:*

$$\begin{aligned}\dot{y} &= \alpha \rho R - \omega y, \\ \dot{I} &= \sigma y - \delta I, \\ \dot{R} &= -k_1 RI + k_2(cy - R).\end{aligned}$$

Neste trabalho estamos interessados no estudo destes tipos de modelos matemáticos, relacionados à biologia do câncer, conforme será descrito no decorrer do texto. Na próxima seção, faremos o estudo de um modelo do tipo predador-presa, que apresenta os elementos que servirão de base para o estudo dos modelos matemáticos de câncer.

## 1.2 Competição entre Predadores por Recursos e Saturação do Predador

O sistema que permite, ao mesmo tempo, o fator estabilizador da competição do predador por outros recursos e o fator desestabilizador da saturação do predador é encontrado em Bazykin [1] e é dado pelo seguinte sistema de equações diferenciais

$$\begin{aligned}\dot{x} &= ax - \frac{bxy}{1 + Ax}, \\ \dot{y} &= -cy + \frac{dxy}{1 + Ax} - ey^2,\end{aligned}\tag{1.1}$$

onde  $x$  representa a população de presas,  $y$  a população de predadores e  $a, b, c, d, e$  e  $A$  são parâmetros reais. O termo quadrático na segunda equação indica a competição de predadores por outros recursos alimentares presentes no ambiente, que não as presas.

Fazendo a mudança de variáveis  $x = \mu_1 u$ ,  $y = \mu_2 v$  e reescalando o tempo através da transformação  $t = \tau/a$ , temos

$$\begin{cases} \mu_1 \dot{u} &= a\mu_1 u - \frac{b\mu_1\mu_2 uv}{1 + A\mu_1 u} \\ \mu_2 \dot{v} &= -c\mu_2 v + \frac{d\mu_1\mu_2 uv}{1 + A\mu_1 u} - e\mu_2^2 v^2 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \frac{\dot{u}}{a} &= u - \frac{b}{a} \cdot \frac{\mu_2 uv}{1 + A\mu_1 u} \\ \frac{\dot{v}}{a} &= -\frac{c}{a}v + \frac{d}{a} \cdot \frac{\mu_1 uv}{1 + A\mu_1 u} - \frac{e}{a}\mu_2 v^2. \end{cases}$$

Chamando  $\mu_1 = a/d$ ,  $\mu_2 = a/b$ ,  $\gamma = c/a = 1$ ,  $\alpha = Aa/d$  e  $\delta = e/b$ , temos o sistema em função de novos parâmetros (note que o sistema não depende de  $\gamma$ , por isso podemos fixá-lo igual a 1)

$$\begin{aligned} \dot{u} &= u - \frac{uv}{1 + \alpha u}, \\ \dot{v} &= -v + \frac{uv}{1 + \alpha u} - \delta v^2. \end{aligned} \tag{1.2}$$

As equações para as *nullclines*, que são as curvas onde se anulam as derivadas no sistema (2), são dadas por

$$\begin{aligned} \dot{u} = 0 &\Rightarrow u - \frac{uv}{1 + \alpha u} = 0 \Rightarrow u = 0 \quad \text{ou} \quad v = 1 + \alpha u \\ \dot{v} = 0 &\Rightarrow -v + \frac{uv}{1 + \alpha u} - \delta v^2 = 0 \Rightarrow v = 0 \quad \text{ou} \quad v = \frac{(1 - \alpha)u - 1}{\delta(1 - \alpha u)}. \end{aligned}$$

Na segunda expressão do sistema (2), temos que se  $\alpha > 1$ , então  $\dot{v} < 0$ . Agora, para  $\alpha < 1$ , temos duas situações possíveis: pode não existir equilíbrio não trivial no primeiro quadrante ou aparecer um par  $A$  e  $C$  de equilíbrios (Figura 1(a)). Esses pontos são obtidos na intersecção das nullclines  $v = 1 + \alpha u$  com a  $v = [(1 - \alpha)u - 1]/[\delta(1 - \alpha u)]$ . Na Figura 1(b), vemos no diagrama de bifurcação, a curva  $S$ , que denota onde as nullclines mencionadas acima se intersectam. Vamos encontrar sua expressão, e assim, os  $A$  e  $C$ .

$$1 + \alpha u = \frac{(1 - \alpha)u - 1}{\delta(1 - \alpha u)} \Rightarrow (1 + \alpha u)^2 \delta = u - \alpha u - 1 \Rightarrow$$

$$(1 + 2\alpha u + \alpha^2 u^2)\delta - u + \alpha u + 1 = 0 \Rightarrow \delta + 2\alpha u\delta + u^2\alpha^2\delta - u + \alpha u + 1 = 0.$$

Organizando de forma a obter um polinômio em  $u$ , temos a equação

$$u^2\alpha^2\delta + u(2\alpha\delta - 1 + \alpha) + \delta + 1 = 0,$$

donde tem-se as raízes em  $u$ ,

$$u_{1,2} = \frac{-2\alpha\delta + 1 - \alpha \pm \sqrt{(2\alpha\delta - 1 + \alpha)^2 - 4\alpha^2\delta(\delta + 1)}}{2\alpha^2\delta}.$$

Para que haja somente um ponto de equilíbrio, o de tangência, o valor de dentro da raiz deve ser igual a 0. Logo,

$$(2\alpha\delta - 1 + \alpha)^2 - 4\alpha^2\delta(\delta + 1) = 0 \Rightarrow -4\alpha\delta - 2\alpha + 1 + \alpha^2 = 0 \Rightarrow$$

$$\delta = \frac{(\alpha - 1)^2}{4\alpha}.$$

Portanto, a curva  $S$  é dada por  $\delta = (\alpha - 1)^2/4\alpha$ . Ela fornece uma condição para existência de um equilíbrio degenerado, o equilíbrio sela-nó. Os pontos de equilíbrio  $A$  e  $C$  são dados por

$$A = \left( \frac{-2\alpha\delta + 1 - \alpha - \sqrt{-4\alpha\delta + (\alpha - 1)^2}}{2\alpha^2\delta}, \frac{1 - \alpha - \sqrt{-4\alpha\delta + (\alpha - 1)^2}}{2\alpha\delta} \right)$$

e

$$C = \left( \frac{-2\alpha\delta + 1 - \alpha + \sqrt{-4\alpha\delta + (\alpha - 1)^2}}{2\alpha^2\delta}, \frac{1 - \alpha + \sqrt{-4\alpha\delta + (\alpha - 1)^2}}{2\alpha\delta} \right).$$

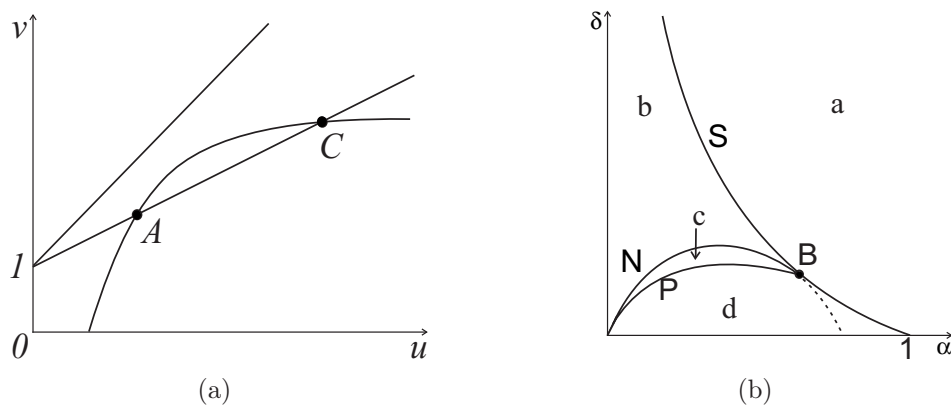


Figura 1.1: (a) Duas posições relativas das nullclines. (b) Diagrama de bifurcação do sistema (2).

As curvas  $N$  e  $P$  serão explicadas a seguir.

**Teorema 1.** *Para  $(\alpha, \delta)$  pertencentes à região  $a$ , não existem pontos de equilíbrio não triviais, e as trajetórias tendem ao infinito. Quando  $(\alpha, \delta)$  estão na curva  $S$  ocorre a bifurcação sela-nó com o surgimento do ponto  $AC$ , no valor crítico de parâmetro  $\delta_c = (\alpha - 1)^2/4\alpha$ . E para  $(\alpha, \delta)$  na região  $b$ , o ponto  $AC$  se bifurca em dois,  $A$  foco estável e  $C$  sela instável.*

Pode ser verificado nas Figuras 2(a) (região  $a$ ), 3(a) (curva  $S$ ) e 2(b) (região  $b$ ).

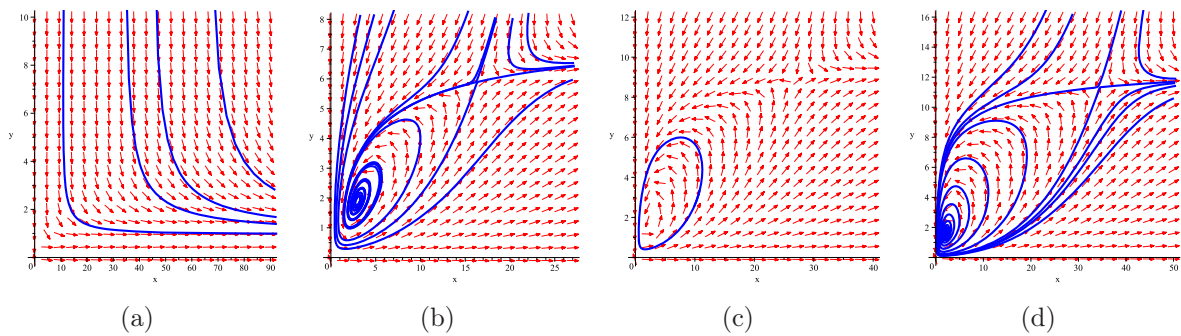


Figura 1.2: Retratos de fase do sistema (2). (a) Só existe o equilíbrio trivial; (b) Após passar pela curva  $S$  surgem os equilíbrios  $A$  estável e  $C$  instável; (c) Após passar pela curva  $N$  surge um ciclo limite estável; (d) O equilíbrio  $A$  agora é um foco instável.

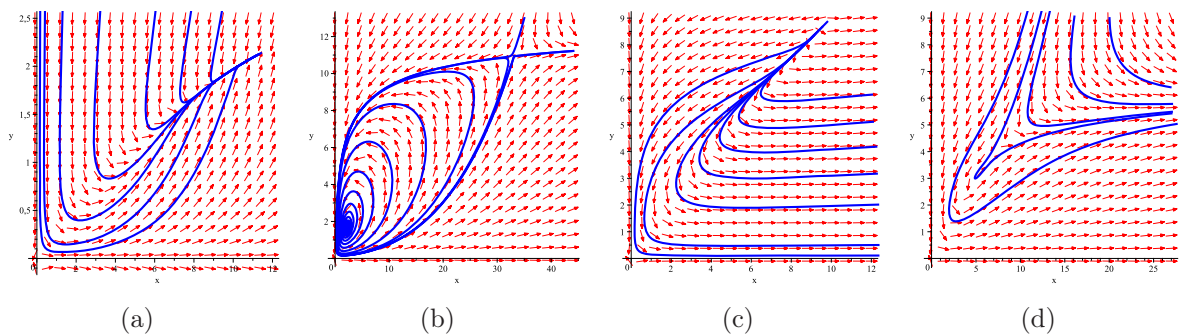


Figura 1.3: Retratos de fase do sistema (2). (a) Na curva  $S$ , acima e à esquerda do ponto  $B$ . (b) Na curva  $P$ . (c) Na curva  $S$ , abaixo e à direita do ponto  $B$ ; (d) No ponto  $B$ .

Vamos linearizar o sistema (2). Em torno do ponto  $C$  obtemos uma sela, para todos os valores dos parâmetros (ver, por exemplo, [3]). Agora, aplicando a matriz jacobiana no ponto  $A$ , temos

$$J[A] = \begin{pmatrix} 1 - \frac{2\alpha\delta}{1 - \alpha - \sqrt{\Delta}} & - \left[ \frac{-2\alpha\delta - \alpha + 1 - \sqrt{\Delta}}{\alpha(-\alpha + 1 - \sqrt{\Delta})} \right] \\ \frac{2\alpha\delta}{-\alpha + 1 - \sqrt{\Delta}} & \frac{-2\delta}{-\alpha + 1 - \sqrt{\Delta}} + \frac{\sqrt{\Delta}}{\alpha} \end{pmatrix},$$

onde  $\Delta = (-4\alpha\delta + (\alpha - 1)^2)$ . Assim o polinômio característico é dado por

$$\lambda^2 - \left( 1 - \frac{2\alpha\delta}{1 - \alpha - \sqrt{\Delta}} + \frac{-2\delta}{-\alpha + 1 - \sqrt{\Delta}} + \frac{\sqrt{\Delta}}{\alpha} \right) \lambda + \frac{\sqrt{\Delta}(\alpha - 1 + \sqrt{\Delta} + 2\alpha\delta)}{(\alpha(\alpha - 1 + \sqrt{\Delta}))}. \quad (1.3)$$

**Teorema 2.** *O equilíbrio  $A$  é um foco estável para  $(\alpha, \delta)$  na região  $b$ . Se  $(\alpha, \delta)$  está em  $N$ ,  $A$  é um foco atrator fraco e assim que  $(\alpha, \delta)$  sai da curva  $N$  e entram na região  $c$ ,  $A$  se torna um foco instável e surge um ciclo limite estável ao seu redor. Logo, ocorre a*

bifurcação de Hopf supercrítica em  $A$ , para o valor crítico de parâmetro  $\delta_c = -\alpha(2\alpha - 1)/(\alpha - 1)^2$ .

Para encontrar a curva  $N$  (Figura 1(b)), analisemos o polinômio característico (3). Como a curva proporciona o surgimento da bifurcação de Hopf, temos que a parte real do autovalor deve ser igual a zero. Assim, devemos ter

$$\text{Tr}(J[A]) = 0 \Rightarrow 1 - \frac{2\alpha\delta}{1 - \alpha - \sqrt{\Delta}} + \frac{-2\delta}{-\alpha + 1 - \sqrt{\Delta}} + \frac{\sqrt{\Delta}}{\alpha} = 0.$$

Donde a curva  $N$  é dada por  $\delta = -\alpha(2\alpha - 1)/(\alpha - 1)^2$ . Ela começa na origem e termina no ponto  $B$ , onde é tangente à curva  $S$ . De fato, fazendo a intersecção das curvas  $S$  e  $N$ , obtemos a Figura 4. Quando passamos pela curva  $N$ , na região  $c$  do diagrama de

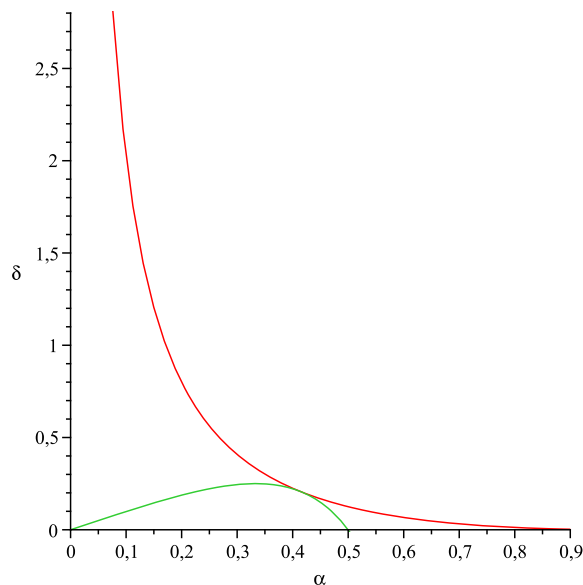


Figura 1.4: Gráfico das curvas  $S$  e  $N$ , onde ocorre uma intersecção. Neste gráfico, a curva  $S$  é representada pela cor vermelha e a curva  $N$  pela cor verde.

bifurcação, o ponto  $A$  perde estabilidade e surge um ciclo limite estável (ver Figura 2(c)). Este ciclo limite cresce quando os parâmetros se afastam da curva  $N$  em direção à abscissa, e se une às trajetórias que entram e saem da sela, surgindo assim um laço homoclínico. Neste momento, aparece outra curva, denominada  $P$ , no diagrama de bifurcação, para a qual existe o laço homoclínico; descendo em direção à abscissa, o laço se rompe (ver Figura 3(b)). Na região  $d$ , abaixo da curva  $P$ , o ponto  $A$  volta a ser um foco, agora instável (Figura 2(d)).

Podemos notar que as curvas  $S$ ,  $N$  e  $P$  se tocam num ponto  $B$ , que é chamado de ponto de bifurcação de Bogdanov-Takens. Esta bifurcação é caracterizada pela ocorrência de uma sequência de bifurcações, a saber, bifurcação sela-nó, bifurcação de Hopf e bifurcação homoclínica. O ponto  $B = (\alpha_I, \delta_I)$  pode ser encontrado por meio da intersecção das curvas

$S$  e  $N$ . Assim, segue

$$(\alpha - 1)^2/4\alpha = -\frac{\alpha(2\alpha - 1)}{(\alpha - 1)^2} \Rightarrow \alpha_{1,2} = -1 \pm \sqrt{2}.$$

Substituindo o valor positivo de  $\alpha_I$  na curva  $S$  para encontrar  $\delta_I$ , temos

$$\delta_I = \frac{(-1 + \sqrt{2} - 1)^2}{4(-1 + \sqrt{2})} \Rightarrow \delta_I = \frac{1(2 - \sqrt{2})^2}{4(-1 + \sqrt{2})}.$$

Logo, o ponto de encontro entre as curvas  $S$  e  $N$  é dado, aproximadamente, por  $B = (0.41421, 0.20712)$ .

Portanto, as bifurcações podem ser descritas considerando um pequeno círculo completo em torno de  $B$ , no sentido anti-horário. De uma forma resumida, descrevemos o que ocorre no sistema da seguinte maneira:

1. Não existem pontos de equilíbrio não triviais, região  $a$ ;
2. Ponto de equilíbrio sela-nó  $AC$ , sobre a curva  $S$ ;
3. Pontos de equilíbrio: sela  $C$  e foco estável  $A$ , na região  $b$ ;
4. Ciclo limite estável, sela  $C$  e foco instável  $A$ , na região  $c$ ;
5. Laço homoclínico, sobre a curva  $P$ ;
6. Pontos de equilíbrio: sela  $C$  e foco instável  $A$ .

# Modelagem Matemática em Câncer e Teoria

Neste capítulo apresentamos uma introdução sobre conceitos fundamentais do câncer e modelagem matemática (extraídos de Mancera [13]), tópicos sobre bifurcações e dinâmica caótica (Monteiro [14] e Fiedler-Ferrara [7]) e tópicos sobre dinâmica simbólica (Devaney [5]). A aplicação de métodos matemáticos no estudo de problemas vindos da Biologia e Medicina tem obtido êxito nas últimas décadas. Em muitas situações, as ferramentas matemáticas, como o estudo qualitativo das equações diferenciais ordinárias, conseguem ir além do alcance do estudo do ponto de vista somente biológico. O estudo do comportamento das células tumorais é um importante exemplo de aplicação dessa modelagem matemática. Quando tumores de câncer são modelados matematicamente por equações diferenciais ordinárias do tipo Lotka-Volterra as soluções podem apresentar comportamento caótico, o que direciona o estudo para a dinâmica caótica.

## 2.1 Conceitos sobre biologia do câncer e modelagem

Câncer é o nome que se dá a um conjunto de mais de 100 doenças que têm por característica principal o crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras partes do corpo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) [9], a incidência mundial de casos de câncer mais que dobrou nos últimos 30 anos e no Brasil as doenças malignas respondem pela segunda maior causa de morte na população. Por isso, o câncer se tornou um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial, o que leva a um aumento de estudos e pesquisas nessa área em busca de soluções. O câncer é atacado de muitas formas, desde a prevenção até tratamentos radioterápicos e quimioterápicos, e cirurgias.

## Conceitos fundamentais

- Tumor: aumento do volume dos tecidos;
- Tumor benigno: tumor no qual as células mutantes permanecem contidas dentro de um único local, encapsuladas por uma barreira de células normais;
- Tumor maligno: tumor no qual suas células mutantes se misturam com as células normais (câncer);
- Metástase: formação de um novo tumor a partir de um outro, embora sem continuidade física entre os sítios tumorais;
- Angiogênese: processo de neovascularização no qual as células tumorais estimulam a formação de novos vasos sanguíneos.

### 2.1.1 Crescimento tumoral

As células cancerosas se dividem mais rápido quando os volumes do tumor são menores, e mais lentamente quando são maiores, assim como as células normais. Na Figura 5 abaixo, vê-se informações sobre o crescimento dos tumores.

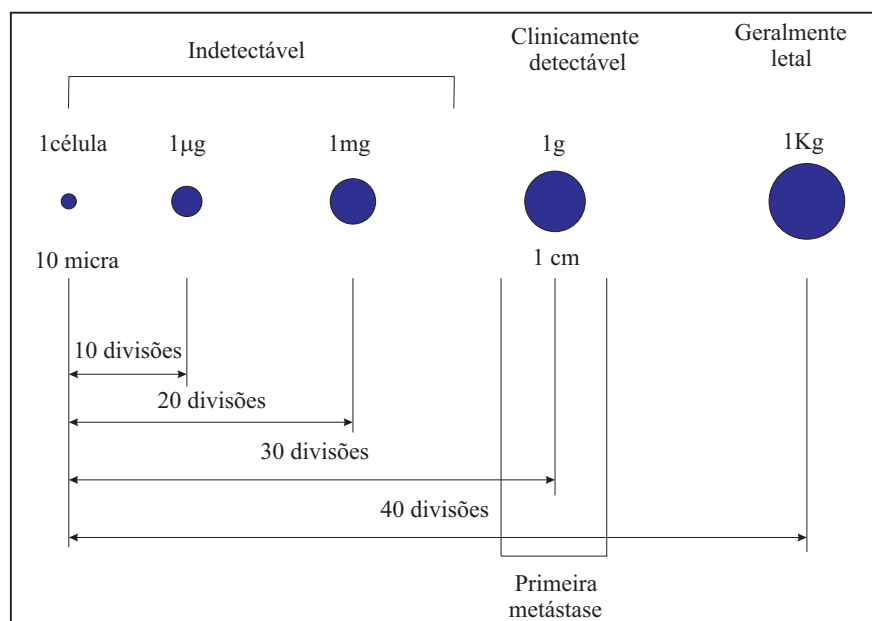


Figura 2.1: Dimensões do tumor, segundo a divisão celular, para humanos.

À medida que ocorrem mais divisões, o tempo de duplicação da massa tumoral diminui, causando assim, inibição de crescimento do tumor. Diante disso, pode-se extrair pelo menos duas consequências:

1. quanto menor for o tumor, mais sensível será à administração de quimioterapia e radioterapia;
2. quanto mais precoce a aplicação de quimioterapia e radioterapia após a remoção cirúrgica do tumor, melhor será a eficácia.

Sabe-se também que as células normais com alto índice de crescimento sofrem mais com os efeitos colaterais de tratamentos. O tempo de duplicação das células cancerosas pode variar muito e ser relativamente autônomo. Em cânceres maduros o crescimento é incontrolável, perdendo capacidade de resposta a mecanismos reguladores.

## 2.1.2 Formas de tratamento

Algumas formas de tratamento do câncer são a quimioterapia, radioterapia, cirurgia (total ou parcial), imunoterapia, entre outras. A quimioterapia tem encontrado êxito no combate ao câncer, mas possui importantes questões em aberto, como a determinação de protocolos ótimos de tratamento. A maioria dos agentes antineoplásicos atuam de forma não seletiva, ou seja, prejudicam tanto células tumorais quanto normais, por isso o sucesso terapêutico e uma toxicidade inaceitável estão separados por uma linha muito tênue. Como a angiogênese é um artifício fundamental que os tumores possuem para prover seu desenvolvimento, grande parte das pesquisas tem sido direcionadas para o estudo de terapias antiangiogênicas. Esse efeito de inibição vascular pode ser obtido através de determinados protocolos quimioterápicos antiangiogênicos.

Um exemplo da modelagem matemática em quimioterapia é o modelo estudado por Rodrigues [13] que considera a interação entre as células tumorais,  $N_1$ , normais,  $N_2$  e um agente quimioterápico  $Q$ . É considerada também a situação na qual inibição e estímulos angiogênicos estão em equilíbrio. O sistema é dado por

$$\dot{N}_1 = r_1 N_1 \left( 1 - \frac{N_1}{k_1} - \frac{\alpha_1 N_2}{k_1} \right) - \frac{\mu N_1 Q}{a + Q},$$

$$\dot{N}_2 = r_2 N_2 \left( 1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_2 N_1}{k_2} \right) - \frac{\nu N_2 Q}{b + Q},$$

$$\dot{Q} = q(t) - \lambda Q,$$

onde  $r_{1,2}$  denota a taxa de crescimento das populações tumoral e normal,  $k_1$  é a capacidade suporte do tumor após a neovascularização atingir o equilíbrio,  $k_2$  é a capacidade suporte das células normais,  $\alpha_{1,2}$  é a taxa com que células normais afetam as tumorais e vice-versa,  $a$  e  $b$  determinam a velocidade da resposta à droga,  $\lambda$  é a taxa de decaimento de um dado agente quimioterápico ciclo-inespecífico e  $\mu$  e  $\nu$  são as taxas de tratamento das células tumorais e normais, respectivamente.

Para que o tratamento faça sentido, deve ocorrer  $\mu \gg \nu$ , pois o agente quimioterápico tem que agir com maior intensidade nas células tumorais. A taxa  $r_1$  deve ser maior que  $r_2$ , pois o tumor cresce mais rapidamente do que os tecidos normais.

Através do estudo desse modelo pode-se prever duas situações onde acontece o fracasso clínico da quimioterapia:

- Tumor resistente ao tratamento devido à administração de dose muito baixa, e
- Tumor resistente ao tratamento porque o intervalo de tempo entre as doses é muito alto.

Supõe-se, em tal estudo, que a eliminação do tumor jamais ocorre na ausência de tratamento, constituindo a chamada *hipótese geral do câncer*.

### 2.1.3 Angiogênese

A angiogênese é a peça chave para o desenvolvimento dos tumores. Um tumor consome nutrientes numa taxa proporcional ao seu volume. Sem a angiogênese o tumor pode atingir no máximo 1 a 2mm de diâmetro somente.

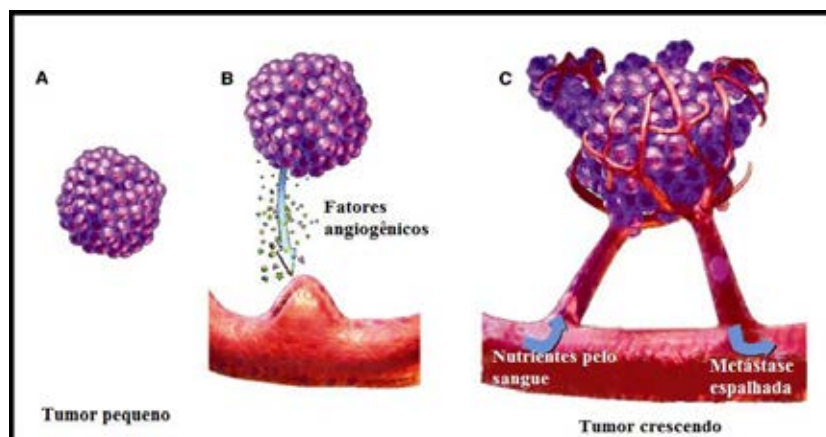


Figura 2.2: Angiogênese tumoral. Figura adaptada de [18].

Quando o tumor cresce ele não consegue mais se alimentar por inteiro somente por difusão, assim acontece a liberação de fatores angiogênicos ao redor do tumor que estimulam a formação de vasos sanguíneos. Logo, são criados novos vasos que ligam o tumor à corrente sanguínea, donde ele tira seus suprimentos. Também através dessa ligação o tumor pode liberar fatores metásticos, que são transportados para outras partes do corpo, podendo gerar um novo tumor sem ligação física com o tumor original.

Como a angiogênese é assim de suma importância no desenvolvimento dos tumores, são feitos muitos estudos a respeito de sua inibição.

Um exemplo de modelo matemático de angiogênese é o de Michelson & Leith (ver [13]), baseado em duas populações de células tumorais competindo entre si,  $X$  e  $Y$ , seguindo o modelo logístico, onde uma emerge da outra, dado por

$$\begin{aligned}\dot{X} &= r_1 X \left( 1 - \frac{X}{k_1} - c_1 Y \right) - mX, \\ \dot{Y} &= r_2 Y \left( 1 - \frac{Y}{k_2} - c_2 X \right) + mX,\end{aligned}\tag{2.1}$$

onde  $r_i$  representa mitose,  $k_i$  a capacidade suporte da célula,  $c_i$  a influência que cada subpopulação tem na outra e,  $m$  uma taxa de transição subjacente da população  $X$  para a população  $Y$ , ( $i = 1, 2$ ).

Se  $Y$  representa uma subpopulação inativa, então  $r_2 = 0$  e a equação (1) se torna

$$\begin{aligned}\dot{X} &= rX \left( 1 - \frac{X}{k} - cY \right) - mX, \\ \dot{Y} &= mX.\end{aligned}\tag{2.2}$$

O sinal básico empregado pelo tumor para manipular seu próprio ambiente é a angiogênese. O parâmetro que representa estes tipos de sinais de adaptação é o  $k$ . A angiogênese, através da indução da formação de novos vasos sanguíneos, faz com que o tumor primário possa comandar, até certo ponto, seu próprio destino. A forma da função de resposta do hospedeiro para vários sinais angiogênicos gerados pelo tumor é desconhecida. Então, a equação (2) pode ser estendida à forma

$$\begin{aligned}\dot{X} &= rX \left( 1 - \frac{X}{K(X, Y; \beta)} - cY \right) - mX, \\ \dot{Y} &= mX,\end{aligned}$$

em que a função  $K(X, Y; \beta)$  modela a angiogênese e  $\beta$  é o vetor de parâmetros contidos na forma funcional escolhida para  $K$ .

## 2.2 Bifurcações em sistemas de tempo contínuo

Nesta seção, vemos o conceito de bifurcação segundo Monteiro [14], que é importante para o estudo de sistemas dinâmicos caóticos. Entende-se por bifurcação o que acontece com o retrato de fase de um sistema dinâmico quando este sofre uma mudança qualitativa, na passagem de um parâmetro do sistema por um valor crítico. Diz-se assim, que o sistema dinâmico é estruturalmente estável se ele não sofre bifurcação e instável, caso contrário.

O que caracteriza o grau da codimensão da bifurcação é o número de parâmetros cujos valores são variados com a intenção de se produzir a bifurcação. Existem quatro tipos de bifurcações locais de codimensão 1: bifurcações sela-nó, transcritical e de forquilha, que são dadas em sistemas unidimensionais; e bifurcação de Hopf, que ocorre em sistemas bidimensionais.

### 2.2.1 Bifurcação Sela-Nó

Na bifurcação sela-nó encontramos o processo básico para a criação ou destruição de um par de pontos de equilíbrio com estabilidades contrárias. Esta bifurcação pode ser classificada em supercrítica e subcrítica. O caso abaixo é de bifurcação sela-nó subcrítica.

Considere a equação

$$\dot{x} = f_\alpha(x) = \alpha - x^2, \quad (2.3)$$

onde  $\alpha, x \in \mathbb{R}$  e  $\alpha$  é um parâmetro.

Encontramos os pontos de equilíbrio:

$$\dot{x} = 0 \Leftrightarrow \alpha - x^2 = 0 \Leftrightarrow x = \pm\sqrt{\alpha}.$$

Assim, existem dois pontos de equilíbrio  $\bar{x}_1 = \sqrt{\alpha}$  e  $\bar{x}_2 = -\sqrt{\alpha}$ , para  $\alpha \geq 0$ . Através do valor  $\lambda = \frac{df}{dx} = -2x$ , analisa-se a estabilidade desses pontos:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -2\sqrt{\alpha} \quad \text{para } \bar{x}_1 \quad \text{e} \\ \lambda_2 &= 2\sqrt{\alpha} \quad \text{para } \bar{x}_2. \end{aligned}$$

Logo, como o sinal de  $\lambda_1$  é negativo, segue que  $\bar{x}_1$  é um ponto assintoticamente estável e, pelo sinal positivo de  $\lambda_2$ , temos  $\bar{x}_2$  um ponto instável.

Pelo diagrama de bifurcação, observa-se o comportamento das soluções de equilíbrio mediante a variação do parâmetro  $\alpha$  (Figura 7).

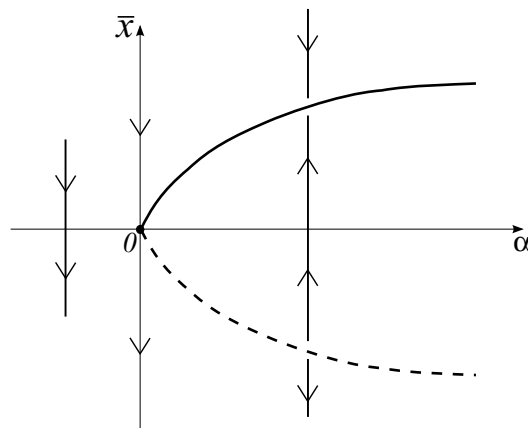


Figura 2.3: Diagrama de bifurcação de (3).

Neste diagrama a linha cheia representa uma solução assintoticamente estável e a linha tracejada uma solução instável. Os retratos de fase unidimensionais são indicados pelas retas com flechas. Para  $\alpha < 0$ , não existem pontos de equilíbrio e as soluções tendem a  $-\infty$  para qualquer  $\bar{x}$ . Para  $\alpha = 0$ , tem-se em  $\bar{x} > 0$  as soluções tendendo a 0; em  $\bar{x} = 0$ , tem-se o ponto de bifurcação do sistema, onde  $\lambda = -2\bar{x} = 0$ , sendo  $\bar{x} = 0$  um ponto não-hiperbólico, ou seja, um ponto cujo valor de  $\lambda$  associado tem parte real nula; e em  $\bar{x} < 0$ , tem-se as soluções tendendo a  $-\infty$ . Para  $\alpha > 0$ , tem-se um par de equilíbrios com estabilidades opostas: em  $\bar{x} > 0$ , tem-se um par de soluções tendendo ao ponto  $\bar{x} = \sqrt{\alpha}$ , que é assintoticamente estável; em  $\bar{x} < 0$ , tem-se uma solução tendendo a  $\bar{x} = -\sqrt{\alpha}$  vindo de  $\bar{x} = 0$  e outra solução saindo de  $\bar{x} = -\sqrt{\alpha}$  em direção a  $-\infty$ , nota-se assim, a instabilidade do ponto  $\bar{x} = -\sqrt{\alpha}$ . Em todas essas análises considera-se o tempo evoluindo ao infinito.

A equação diferencial (3) representa uma forma normal da bifurcação sela-nó, a do tipo subcrítico, que é caracterizada pelo sinal negativo de  $x^2$ . Existe ainda a forma normal supercrítica, onde o sinal de  $x^2$  é positivo.

Deste modo, qualquer equação diferencial de primeira ordem, que apresenta uma bifurcação sela-nó, pode ser escrita em torno do ponto de bifurcação, de uma das duas formas seguintes

$$\dot{x} = \alpha \pm x^2.$$

Existem 4 condições necessárias para a ocorrência da bifurcação sela-nó. Dada uma equação diferencial

$$\dot{x} = f_\alpha(x), \tag{2.4}$$

devem ocorrer

- $f_\alpha(\bar{x}) = 0$ , em que  $\bar{x}$  se diz o ponto de equilíbrio; (2.5)

- $\lambda = \frac{\partial f}{\partial x} = 0$ , para algum valor crítico  $\alpha_c$  e  $\frac{\partial f}{\partial x}$  aplicado em  $\bar{x}$ ; (2.6)

- $\frac{\partial f}{\partial \alpha} \neq 0$ ; (2.7)

- $\frac{\partial^2 f}{\partial \bar{x}^2} \neq 0$ . (2.8)

## 2.2.2 Bifurcação Transcrítica

Na bifurcação transcritical ocorre a existência de dois pontos de equilíbrio, para todos os valores de um parâmetro, mas suas estabilidades comutam quando o parâmetro passa por um valor crítico.

Seja a equação diferencial

$$\dot{x} = f_\alpha(x) = \alpha x - x^2,$$

onde  $\alpha$  é um parâmetro real.

Os pontos de equilíbrio do sistema são

$$\dot{x} = 0 \Leftrightarrow \alpha x - x^2 = 0 \Leftrightarrow \bar{x}_1 = 0 \quad \text{e} \quad \bar{x}_2 = \alpha.$$

Na análise do sinal de  $\lambda = \frac{df}{dx} = \alpha - 2x$ , tem-se:

Para  $\bar{x}_1 = 0$ , obtém-se  $\lambda_1 = \alpha$ . Assim, se  $\alpha > 0$ , segue que  $\bar{x}_1$  é instável e, se  $\alpha < 0$ , segue que  $\bar{x}_1$  é assintoticamente estável.

Para  $\bar{x}_2 = \alpha$ , obtém-se  $\lambda_2 = \alpha - 2\alpha = -\alpha$ . Nota-se que  $\bar{x}_2$  tem estabilidade oposta a de  $\bar{x}_1$ .

O ponto de bifurcação desse sistema é  $(\bar{x}, \alpha_c) = (0, 0)$ , pois é aí que acontece a mudança qualitativa em seu comportamento assintótico. De fato, para  $\alpha_c = 0$  em  $\bar{x}_1 = 0$  e em  $\bar{x}_2 = \alpha$ , obtém-se  $\lambda_1 = 0$ . Logo, existe um único ponto de equilíbrio não-hiperbólico ( $\bar{x}_1 = \bar{x}_2 = 0$ ).

O diagrama de bifurcação mostra o comportamento das trajetórias para valores de parâmetros  $\alpha < 0$ ,  $\alpha = 0$  e  $\alpha > 0$  (Figura 8).

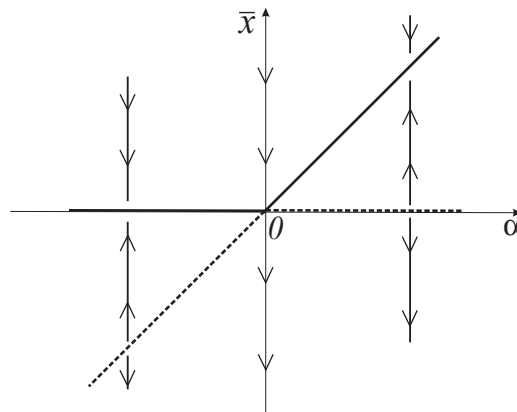


Figura 2.4: Diagrama de bifurcação de  $\dot{x} = \alpha x - x^2$ .

Segue a análise do diagrama de bifurcação:

- $\alpha < 0$ : para  $\bar{x} > 0$ , tem-se  $x(t) \rightarrow 0$ ; para  $\bar{x} < 0$ , tem-se  $x(t) \rightarrow 0$ , se  $\bar{x} > -\alpha$  e  $x(t) \rightarrow -\infty$ , se  $\bar{x} < -\alpha$ ;
- $\alpha = 0$ : para  $\bar{x} > 0$ , tem-se  $x(t) \rightarrow 0$ ; para  $\bar{x} < 0$ , tem-se  $x(t) \rightarrow -\infty$ ;
- $\alpha > 0$ : para  $\bar{x} > 0$ , tem-se  $x(t) \rightarrow \alpha$ ; para  $\bar{x} < 0$ , tem-se  $x(t) \rightarrow -\infty$ , saindo do eixo  $\bar{x} = 0$ .

A linha cheia representa a reta  $\bar{x}_2 = \alpha$  no primeiro quadrante e  $\bar{x}_1 = 0$  no segundo, e a linha tracejada representa a reta  $\bar{x}_1 = 0$  no primeiro quadrante e a reta  $\bar{x}_2 = \alpha$  no terceiro quadrante, onde  $\alpha < 0$ . Vê-se que a mudança qualitativa de  $\bar{x}_1$  e  $\bar{x}_2$  passa de assintoticamente estável para instável e vice-versa, respectivamente.

Para o caso da bifurcação transcritical, são 5 as condições necessárias para sua ocorrência. Dada (4) devem ocorrer (5), (6),

$$\bullet \quad \frac{\partial f}{\partial \alpha} = 0, \quad (2.9)$$

pelo fato da existência de intersecção de duas retas no plano  $\bar{x}\alpha$ ,

$$\bullet \quad \frac{\partial^2 f}{\partial \bar{x}} \neq 0 \quad (2.10)$$

e

$$\bullet \quad \frac{\partial^2 f}{\partial \alpha \partial \bar{x}} \neq 0. \quad (2.11)$$

### 2.2.3 Bifurcação de Forquilha

Este tipo de bifurcação é caracterizada pelo aparecimento (desaparecimento) simultâneo de um par de equilíbrios de mesma estabilidade, quando o parâmetro de controle passa por um valor crítico.

Em 1.744, Euler estudou o exemplo clássico da viga vertical elástica, fixada ao solo com posição perpendicular, em que é depositada um peso em sua superfície livre. Quando a viga não sofre interferência do peso, permanecendo na posição vertical sem inclinar-se, tem-se o ponto de equilíbrio assintoticamente estável. Se, no entanto, o peso ultrapassa o valor crítico a viga tende a entortar-se para a esquerda ou para a direita, aparecendo os dois pontos de equilíbrio de mesma estabilidade e, a posição vertical torna-se instável.

Esta bifurcação também tem uma forma normal, que no caso subcrítico é apresentada como

$$\dot{x} = f_\alpha(x) = \alpha x - x^3.$$

Pontos de equilíbrio:

$$\dot{x} = 0 \Leftrightarrow \alpha x - x^3 = 0 \Rightarrow x(\alpha - x^2) = 0 \Rightarrow \bar{x}_1 = 0 \quad \text{ou} \quad \bar{x}_{2,3} = \pm\sqrt{\alpha},$$

onde  $\bar{x}_{2,3}$  só existe quando  $\alpha > 0$ .

Na análise dos pontos, tem-se  $\lambda = \frac{df}{dx} = \alpha - 3x^2$ . Assim, para  $\bar{x}_1 = 0$ , tem-se  $\lambda_1 = \alpha$  e para  $\bar{x}_{2,3} = \pm\sqrt{\alpha}$ , tem-se  $\lambda_2 = -2\alpha$ . O ponto  $\bar{x}_1$  é assintoticamente estável para  $\alpha < 0$  e instável para  $\alpha > 0$ . Já os pontos  $\bar{x}_{2,3}$  são assintoticamente estáveis, pois só existem para

valores positivos de  $\alpha$ . No diagrama de bifurcação (Figura 9), apresenta-se a seguinte análise:

- $\alpha < 0$ : existe somente o ponto de equilíbrio  $\bar{x}_1$ , assintoticamente estável, e  $x(t) \rightarrow 0$ , para qualquer condição inicial  $x(0)$ ;
- $\alpha = 0$ : surge o ponto de bifurcação para  $x = 0$ ,  $(\bar{x}, \alpha_c) = (0, 0)$ ; para  $x > 0$  e  $x < 0$ , tem-se  $x(t) \rightarrow 0$ ;
- $\alpha > 0$ : surgem os dois pontos críticos assintoticamente estáveis com  $x(t) \rightarrow \sqrt{\alpha}$ , para  $\bar{x} > 0$  e,  $x(t) \rightarrow -\sqrt{\alpha}$ , para  $\bar{x} < 0$ .

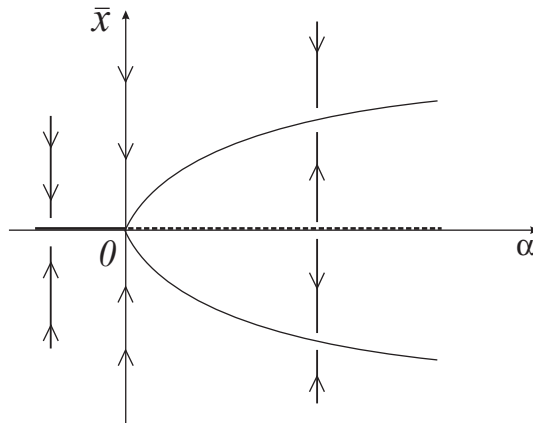


Figura 2.5: Diagrama de bifurcação de  $\dot{x} = \alpha x - x^3$  (bifurcação forquilha subcrítica).

Abaixo, o diagrama de bifurcação na Figura 10, da forma supercrítica.

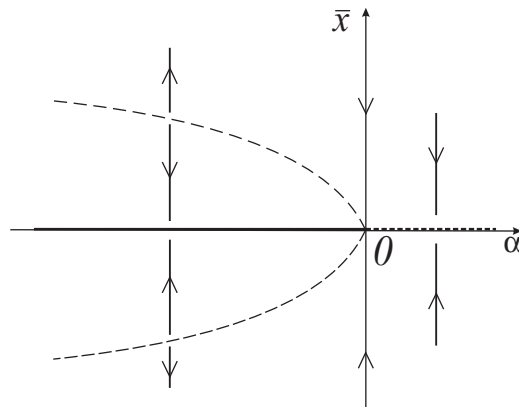


Figura 2.6: Diagrama de bifurcação de  $\dot{x} = \alpha x + x^3$  (bifurcação forquilha supercrítica).

No exemplo da viga, o parâmetro  $\alpha$  pode representar a diferença entre a massa da carga e a massa crítica, e  $x$ , o deslocamento angular em relação à posição vertical. Na Figura 10, vê-se a situação em que a massa da carga excede a massa crítica ( $\alpha > 0$ ): a

posição  $x$  torna-se instável e a viga tende para o valor de  $\bar{x}$ . Assim, quanto maior for o valor de  $\alpha$ , maior será a inclinação da viga.

Para a ocorrência deste tipo de bifurcação, dada (4), devem ocorrer 6 condições, a saber, (5), (6),

$$\bullet \quad \frac{\partial f}{\partial \alpha} = 0, \quad (2.12)$$

$$\bullet \quad \frac{\partial^2 f}{\partial \bar{x}^2} = 0, \quad (2.13)$$

$$\bullet \quad \frac{\partial^2 f}{\partial \alpha \partial \bar{x}} \neq 0, \quad (2.14)$$

$$\bullet \quad \frac{\partial^3 f}{\partial \bar{x}^3} \neq 0, \quad (2.15)$$

aplicados no ponto de bifurcação  $(\bar{x}, \alpha_c) = (0, 0)$ .

## 2.2.4 Bifurcação de Hopf

O que caracteriza essa bifurcação é a existência de um par de autovalores puramente imaginários para a matriz jacobiana do sistema, calculada no ponto de bifurcação. A forma normal da bifurcação de Hopf é apresentada como

$$\begin{aligned} \dot{x} &= m(\alpha)x - n(\alpha)y + (p(\alpha)x - q(\alpha)y)(x^2 + y^2) + O(5), \\ \dot{y} &= n(\alpha)x + m(\alpha)y + (q(\alpha)x + p(\alpha)y)(x^2 + y^2) + O(5). \end{aligned}$$

Expandindo os coeficientes  $m$ ,  $n$ ,  $p$  e  $q$  em série de Taylor em torno do ponto de bifurcação e fazendo uma mudança para coordenadas polares, obtém-se

$$\begin{aligned} \dot{r} &= d\alpha r + pr^3, \\ \dot{\theta} &= n + c\alpha + qr^2, \end{aligned} \quad (2.16)$$

onde  $d = \frac{dm}{d\alpha}$ ,  $p(0) \equiv p$ ,  $n(0) \equiv n$ ,  $\frac{dn}{d\alpha} = c$  e  $q(0) \equiv q$ .

O teorema de Hopf garante a seguinte situação. Seja um sistema dinâmico  $\dot{x} = f_\alpha(x)$ , com  $x \in \mathbb{R}^n$ . Considere o ponto  $(0, 0, \dots, 0)$  da origem sendo o ponto de equilíbrio com um par de autovalores do tipo  $\lambda(\alpha) = m(\alpha) \pm in(\alpha)$ , de modo que  $m(0) = 0$ ,  $n(0) \neq 0$  e  $d \equiv \frac{dm}{d\alpha} \neq 0$  e, com os outros autovalores com parte real negativa. Então, a origem sofre uma bifurcação em  $\alpha = 0$ : existe uma trajetória fechada de raio  $r = \sqrt{-\alpha d/p}$  ao redor da origem, que surge na situação em que o valor de  $\alpha$  varia em uma vizinhança do valor crítico  $\alpha_c = 0$ , variação esta muito pequena. A trajetória é instável para  $p > 0$  e assintoticamente estável para  $p < 0$ .

Analisando o sistema (16), tem-se que  $\bar{r}_1 = 0$  e  $\bar{r}_2 = \sqrt{-\alpha d/p}$  são soluções de equilíbrio e, integrando  $\bar{\theta}$ , obtém-se

$$\theta(t) = \left[ n + \alpha \left( c - \frac{qd}{p} \right) \right] t + \theta(0),$$

com o valor de  $\bar{r}_2$  substituído.

Calculando o autovalor associado à parte radial do sistema, obtém-se

$$\lambda = d\alpha + 3pr^2,$$

e tem-se 4 possibilidades:

(i)  $d > 0$  e  $p > 0$ ;

(ii)  $d > 0$  e  $p < 0$ ;

(iii)  $d < 0$  e  $p > 0$ ;

(iv)  $d < 0$  e  $p < 0$ .

Fazendo assim, a análise quanto aos detalhes da estabilidade da órbita periódica, segue:

Em (i), a origem é instável se  $\alpha < 0$  e assintoticamente estável se  $\alpha > 0$ . A órbita periódica é instável para  $\alpha < 0$ .

Em (ii), a origem é instável se  $\alpha > 0$  e assintoticamente estável se  $\alpha < 0$ . A órbita periódica é assintoticamente estável para  $\alpha < 0$ .

Em (iii), a origem é instável se  $\alpha < 0$  e assintoticamente estável se  $\alpha > 0$ . A órbita periódica é instável para  $\alpha > 0$ .

E, finalmente, em (iv), a origem é instável se  $\alpha < 0$  e assintoticamente estável se  $\alpha > 0$ . A órbita periódica é assintoticamente estável para  $\alpha < 0$ .

Desta forma, comparando com o que diz o teorema de Hopf, se confirma a suposição da estabilidade da trajetória periódica em relação ao coeficiente  $p$ . Vê-se a importância de saber o valor de  $p$  para analisar o sistema. No entanto, existe outra forma para encontrar  $p$ . É mostrado por alguns autores que se o sistema pode ser escrito como

$$\begin{aligned} \dot{x} &= m(\alpha)x - n(\alpha)y + f(x, y), \\ \dot{y} &= n(\alpha)x + m(\alpha)y + g(x, y), \end{aligned}$$

com  $f(x, y)$  e  $g(x, y)$  funções não-lineares tais que  $f(0, 0) = 0$  e  $g(0, 0) = 0$ , então o valor de  $p$  é dado por

$$p = \frac{1}{16} \left[ \frac{\partial^3 f}{\partial x^3} + \frac{\partial^3 f}{\partial x \partial y^2} + \frac{\partial^3 g}{\partial x^2 \partial y} + \frac{\partial^3 g}{\partial y^3} \right] + \frac{1}{16n} \left[ \frac{\partial^2 f}{\partial x \partial y} \left( \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \right) - \frac{\partial^2 g}{\partial x \partial y} \left( \frac{\partial^2 g}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 g}{\partial y^2} \right) - \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \cdot \frac{\partial^2 g}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \cdot \frac{\partial^2 g}{\partial y^2} \right], \quad (2.17)$$

onde  $p$  é calculado no ponto de bifurcação  $(x, y, \alpha) = (0, 0, 0)$ .

Pode-se ainda classificar a bifurcação de Hopf pelo coeficiente  $p$ : quando  $p < 0$ , existe a bifurcação de Hopf supercrítica e, quando  $p > 0$ , existe a bifurcação de Hopf subcrítica.

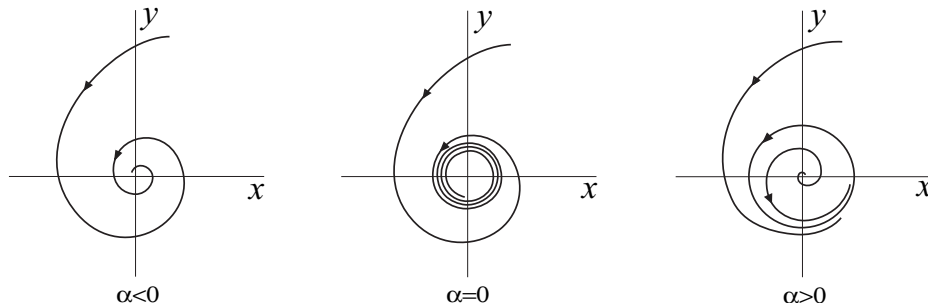


Figura 2.7: Bifurcação de Hopf supercrítica. Figura adaptada de [21].

**Exemplo 1.** *Bifurcação de Hopf subcrítica.*

O sistema dinâmico

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \alpha x - y + xy^2, \\ \dot{y} &= x + \alpha y + y^3, \end{aligned}$$

sofre bifurcação de Hopf em  $\alpha = 0$ . De fato, tem-se o seguinte:

- $\lambda_{1,2} = m(\alpha) \pm in(\alpha) = \alpha \pm i$ ;
- $m(0) = 0$ ;
- $n(0) = 1 \neq 0$ ;
- $d = \frac{dm}{d\alpha} = 1 > 0$ ;
- $p = \frac{1}{2} > 0$  (calculado por (17)).

Portanto, a origem sofre uma bifurcação de Hopf subcrítica. A origem é instável para  $\alpha < 0$  e assintoticamente estável para  $\alpha > 0$ . A órbita periódica é instável para  $\alpha > 0$ .

**Exemplo 2.** *Sistema Massa-Mola.*

Considere o sistema dinâmico

$$\begin{aligned}\dot{x} &= y, \\ \dot{y} &= -x + (\alpha - x^2)y,\end{aligned}$$

onde  $\alpha$  é um parâmetro real. Este sistema descreve um sistema massa-mola, oscilando na horizontal.

Os pontos de equilíbrio do sistema são dados por

$$\begin{aligned}\dot{x} = 0 &\Rightarrow y = 0, \\ \dot{y} = 0 &\Rightarrow -x + (\alpha - x^2)y = 0 \Rightarrow x = 0.\end{aligned}$$

Donde se vê que o ponto de equilíbrio é a origem.

Linearizando o sistema em torno do ponto  $(0, 0)$ , através do cálculo da matriz jacobiana aplicada na origem, tem-se

$$J[(0, 0)] = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1 & \alpha \end{pmatrix},$$

e sua equação característica  $\lambda^2 - \alpha\lambda + 1 = 0$  dá os autovalores

$$\lambda_1 = \frac{\alpha - \sqrt{\alpha^2 - 4}}{2} \quad e \quad \lambda_2 = \frac{\alpha + \sqrt{\alpha^2 - 4}}{2}.$$

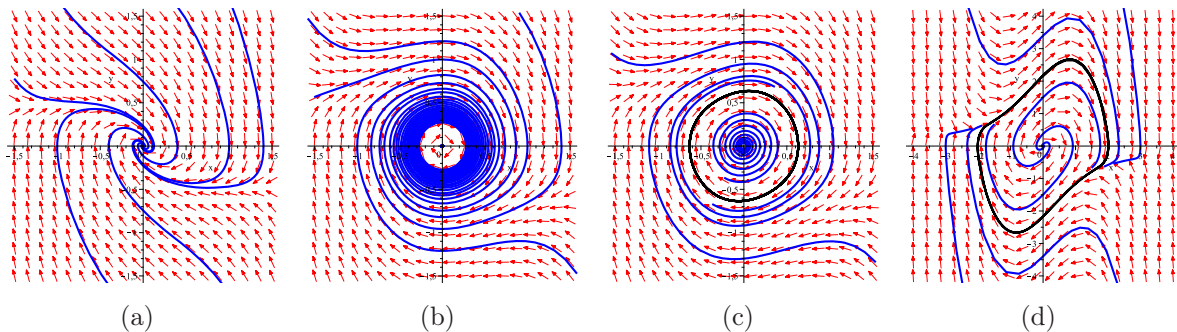


Figura 2.8: Retratos de fases para o sistema Massa-Mola: (a)  $\alpha = -1$ ; (b)  $\alpha = 0$ ; (c)  $\alpha = 0.1$  e (d)  $\alpha = 1$ .

A análise que mostra a ocorrência da bifurcação de Hopf é feita variando o parâmetro  $\alpha$ .

Para  $\alpha < 0$ , sendo  $-2 < \alpha < 0$ , os autovalores são complexos conjugados e com parte real negativa, de modo que as trajetórias são espirais assintoticamente estáveis (Figura 12 (a)).

Para  $\alpha = 0$ , os autovalores são complexos imaginários puros  $\lambda_{1,2} = \pm i$ , e as trajetórias espiralam lentamente (Figura 12 (b)). A partir deste valor de parâmetro, por exemplo, para  $\alpha = 0.1$ , pode-se ver um ciclo-limite, em preto, na Figura 12 (c).

Para  $\alpha > 0$ , sendo  $0 < \alpha < 2$ , os autovalores são complexos conjugados e com parte real positiva, resultando em trajetórias espirais instáveis que tendem ao ciclo limite estável, em preto, na Figura 12 (d).

Pode-se concluir que o ponto de bifurcação de Hopf desse sistema é dado por  $(\bar{x}, \bar{y}, \alpha_c) = (0, 0, 0)$ .

## 2.2.5 Bifurcação Homoclínica e Bifurcação Heteroclínica

As bifurcações a seguir são classificadas como bifurcações globais, pois o cálculo de autovalores (análise local) não dá base para suas previsões.

Uma trajetória homoclínica é o caminho cujos conjuntos  $\alpha$ -limite e  $\omega$ -limite são um mesmo ponto de sela, ou seja, é uma trajetória que é, ao mesmo tempo, variedade estável e variedade instável de um ponto de sela. Segue um sistema que apresenta esse comportamento.

Seja o sistema hamiltoniano

$$\begin{aligned}\dot{x} &= y, \\ \dot{y} &= x - x^3.\end{aligned}$$

Sua função hamiltoniana  $H$  é dada por

$$H(x, y) = \frac{y^2}{2} - \frac{x^2}{2} + \frac{x^4}{4}.$$

(Note que  $\dot{x} = \frac{\partial H}{\partial y}$  e  $\dot{y} = -\frac{\partial H}{\partial x}$ .)

Igualando  $H(x, y)$  a uma constante, obtém-se curvas que descrevem as trajetórias percorridas pelo sistema no espaço de fases. Fazendo  $\dot{x} = 0$  e  $\dot{y} = 0$ , obtém-se os pontos de equilíbrio  $(0, 0)$ ,  $(1, 0)$  e  $(-1, 0)$ . A origem é uma sela e os outros dois pontos  $(\pm 1, 0)$  são centros.

Observando o retrato de fase dado na Figura 13, pode-se notar que as trajetórias da sela descrevem órbitas homoclínicas em torno dos pontos  $(\pm 1, 0)$ , saindo da origem e retornando a ela, num tempo infinito.

Considerando dois pontos de sela, uma trajetória heteroclínica é a variedade estável de um ponto e, ao mesmo tempo, a variedade instável do outro, isto é, ela liga dois pontos de sela diferentes. Modificando um pouco o sistema anterior, tem-se um exemplo onde aparecem trajetórias heteroclínicas.

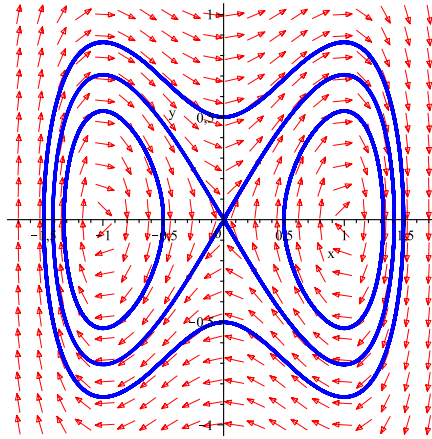


Figura 2.9: Retrato de fases de  $\dot{x} = y$ ,  $\dot{y} = x - x^3$ .

Seja o sistema hamiltoniano

$$\begin{aligned}\dot{x} &= y, \\ \dot{y} &= x^3 - x,\end{aligned}$$

cuja função hamiltoniana é dada por  $H(x, y) = \frac{y^2}{2} + \frac{x^2}{2} - \frac{x^4}{4}$ . Seus pontos de equilíbrio também são  $(0, 0)$ ,  $(1, 0)$  e  $(-1, 0)$ , mas agora, a origem é um centro e os outros dois pontos são selas. Na Figura 14, o retrato de fases apresenta as trajetórias heteroclínicas, saindo de um ponto de sela e chegando ao outro, por cima e por baixo da origem.

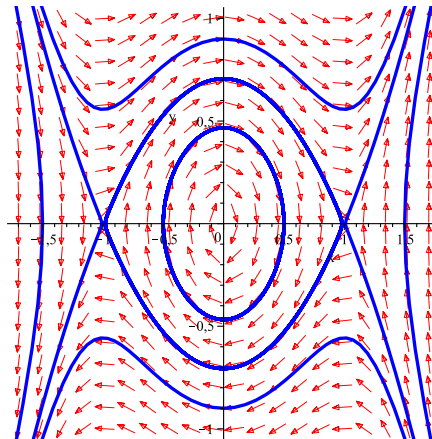


Figura 2.10: Retrato de fases de  $\dot{x} = y$ ,  $\dot{y} = x^3 - x$ .

Assim, quando num sistema existe uma trajetória homoclínica (heteroclínica) e, esta é destruída pela passagem de um parâmetro por um certo valor crítico, ocorre a chamada bifurcação homoclínica (heteroclínica). Os exemplos acima são estruturalmente instáveis, pois as trajetórias homoclínicas e heteroclínicas levam à instabilidade estrutural.

## 2.2.6 Bifurcação de Período Duplo “flip”

Seja um ponto de equilíbrio  $\bar{x}$  estável de um sistema dinâmico. Segundo Fiedler-Ferrara [7], temos um cenário de bifurcação, ou sequência de bifurcações, na situação representada por  $\bar{x}$  sofrendo uma bifurcação de Hopf supercrítica, para um determinado valor de parâmetro  $\alpha = \alpha_1$ , onde surge um ciclo-limite estável. Ao aumentar o valor do parâmetro para  $\alpha = \alpha_2$ , o ciclo-limite passa a ser instável e surge uma órbita de período duplo, e em geral, ocorre uma série de  $n$  duplicações depois das quais se obtém um ciclo limite de período  $2^n T$ . A bifurcação “flip” é caracterizada por este tipo de bifurcação, e pode ser supercrítica ou subcrítica, exigindo a existência de um espaço de fase de dimensão maior ou igual a 3.

Essa bifurcação pode ser associada a sistemas com dinâmica caótica, pois sistemas que apresentam uma série infinita de bifurcações com um ponto de acumulação finito, têm após esse ponto um movimento caótico. Daí sua relevância para este estudo. Na Figura 15, mostramos um esboço da bifurcação “flip”.

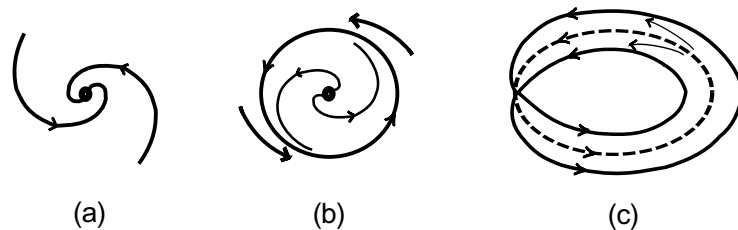


Figura 2.11: (a) Ponto de equilíbrio estável; (b) sobre uma bifurcação de Hopf tornando-se instável; (c) em seguida ocorre uma bifurcação “flip” com duplicação de período.

## 2.3 Caracterização da Dinâmica Caótica

Um atrator é uma região limitada do espaço de fases, para qual as trajetórias de um sistema dinâmico dissipativo convergem. O atrator é dito estranho quando o comportamento apresentado pelo sistema é caótico. O sistema dinâmico é dissipativo se, durante sua evolução temporal, não existe conservação de volume no espaço de fases, havendo uma contração.

Nesta seção definem-se conceitos importantes para a identificação de um atrator, seja ele estranho ou não.

### 2.3.1 Definição de Atrator

Define-se atrator como um conjunto fechado de pontos  $A$ , no espaço de fases de um sistema dinâmico, se  $A$  obedece o seguinte:

- 
- (i)  $A$  é um conjunto invariante: qualquer trajetória  $\vec{x}(t)$  que começa em  $A$ , permanece em  $A$  por todo o tempo positivo;
  - (ii)  $A$  atrai um conjunto aberto de condições iniciais: há um conjunto  $B$ , que contém  $A$ , tal que para qualquer condição inicial  $\vec{x}(0)$  pertencente a  $B$ , então a distância entre a trajetória  $\vec{x}(t)$  e  $A$  tende a zero, quanto  $t \rightarrow \infty$ ;
  - (iii)  $A$  é minimal: não há subconjunto de  $A$  que satisfaça as duas condições anteriores.

A bacia de atração de  $A$  é composta pelo maior conjunto de condições iniciais que satisfaz (ii).

Considere um sistema dinâmico de tempo contínuo, autônomo e bidimensional. Pelo teorema de Poincaré-Bendixon, a figura atratora pode ser de dois tipos:

- ponto de equilíbrio: solução independente do tempo;
- ciclo-limite: as soluções são periódicas no tempo.

Agora, para um sistema tridimensional, podem existir outros tipos de conjuntos limites, como por exemplo:

- superfície toroidal: com regime periódico ou quase-periódico;
- atrator estranho: depende sensivelmente das condições iniciais.

O nome atrator estranho foi introduzido por D. Ruelle e F. Takens (1971). Eles propuseram que um fluido com velocidade constante pode sofrer uma bifurcação de Hopf, e seu movimento pode ser caracterizado por uma solução periódica, de forma com que a velocidade do fluido oscile com frequência bem definida. O atrator estranho então surgiria com a ocorrência de sucessivas bifurcações do tipo Neimark-Sacker; com essa trajetória fechada, conforme a variação de parâmetros. Deste modo, Ruelle e Takens criaram a rota para o caos:

- (1) A solução periódica sofre uma primeira bifurcação de Neimark-Sacker e é substituída por um toro atrator com duas frequências. As trajetórias correspondentes repousam sobre uma superfície toroidal e não se fecham mais;
- (2) Ocorre a segunda bifurcação de Neimark-Sacker, produzindo outro toro atrator com três frequências;
- (3) Finalmente, uma terceira bifurcação leva a um atrator estranho.

Outras rotas envolvem cascatas de bifurcação “flip” ou intermitências.

Para sistemas contínuos dissipativos apresentarem comportamento caótico é necessário que sejam não-lineares e de dimensão  $n \geq 3$ .

### 2.3.2 Definição de Caos

Para R. L. Devaney, um sistema dinâmico  $F : D \rightarrow D$  é caótico se possui as seguintes propriedades:

- (i)  $F$  apresenta transitividade topológica: escolhendo-se dois pontos quaisquer no domínio de  $F$ , existe uma órbita periódica passando tão próxima desses dois pontos quanto se desejar;
- (ii) as órbitas periódicas de  $F$  são densas em  $D$ : para qualquer ponto  $x \in D$ , existe uma órbita periódica tão próxima desse ponto quando se queira;
- (iii)  $F$  exibe dependência sensível às condições iniciais: tomando uma bola  $B(x_0, \delta)$ ,  $\delta > 0$ ,  $x_0$  condição inicial, existe sempre um ponto  $x_0^* \in B(x_0, \delta)$  cuja órbita separe-se da órbita de  $x_0$  pelo menos a uma distância  $\epsilon > 0$ . E que isto ocorra pelo menos até a  $k$ -ésima iteração.

Alguns estudiosos provaram em (1992) que (iii) provém de (i) e (ii) quando  $F$  é contínua.

### 2.3.3 Expoente de Lyapunov

Avalia-se a sensibilidade de um sistema dinâmico às condições iniciais através do cálculo dos *Expoentes de Lyapunov*.

Seja um sistema de  $n$  equações diferenciais ordinárias. Considere uma esfera de condições iniciais centrada num ponto  $\vec{x}(t_0)$ . O volume  $V(t)$  da esfera se deforma com o passar do tempo. Assuma que, ao longo da  $j$ -ésima dimensão ( $j = 1, \dots, n$ ), o raio inicial  $d_j(t_0)$  tenha variado exponencialmente no tempo, de modo que a relação entre  $d_j(t_0)$  e o valor correspondente no instante  $t$ , dado por  $d_j(t)$ , valha

$$d_j(t) = d_j(t_0)e^{\Lambda_j(t-t_0)}, \quad j = 1, \dots, n.$$

Reescrevendo esta equação, tem-se os chamados expoentes de Lyapunov

$$\Lambda_j = \frac{\ln[d_j(t)/d_j(t_0)]}{t - t_0}.$$

Num instante  $t > t_0$ , o volume  $V(t)$  da esfera deve ser proporcional ao produto das distâncias  $d_j(t)$  que o caracterizam, ou seja

$$V(t) \propto \prod_{j=1}^n d_j(t) = \prod_{j=1}^n V(t_0)e^{(t-t_0)\Lambda_j} = V(t_0)e^{(t-t_0)\sum_{j=1}^n \Lambda_j},$$

onde  $V(t_0)$  é o volume no instante inicial  $t_0$ .

Assim, se o sistema é conservativo, então  $V(t) = V(t_0)$  para  $t \geq t_0$ , e

$$\sum_{j=1}^n \Lambda_j = 0.$$

E, se o sistema é dissipativo, então  $V(t) < V(t_0)$  para  $t > t_0$ , e

$$\sum_{j=1}^n \Lambda_j < 0.$$

Num sistema dinâmico dissipativo, o que caracteriza o comportamento caótico é a divergência exponencial de trajetórias próximas. Logo, pelo menos um dos expoentes de Lyapunov deve ser positivo, implicando a dependência sensível das soluções com relação às condições iniciais e a existência de um atrator estranho no espaço de fases.

Como visto na seção 2.3.1, num sistema tridimensional existem pelo menos quatro tipos de atratores. Podem estes, corresponderem a três expoentes de Lyapunov  $\Lambda_1$ ,  $\Lambda_2$  e  $\Lambda_3$  da seguinte maneira:

- (1) Ponto de equilíbrio:  $\Lambda_1 < 0$ ,  $\Lambda_2 < 0$  e  $\Lambda_3 < 0$ , pois o volume de condições iniciais deve se contrair ao longo das três direções do espaço de fases, para que a trajetória tenda ao ponto;
- (2) Ciclo-limite:  $\Lambda_1 < 0$ ,  $\Lambda_2 < 0$  e  $\Lambda_3 = 0$ , onde  $\Lambda_3$  corresponde à direção ao longo da trajetória fechada;
- (3) Toro bidimensional:  $\Lambda_1 < 0$ ,  $\Lambda_2 = 0$  e  $\Lambda_3 = 0$ , onde  $\Lambda_1$  corresponde à trajetória atratora que se situa sobre uma superfície;
- (4) Atrator estranho:  $\Lambda_1 > 0$ ,  $\Lambda_2 = 0$  e  $\Lambda_3 < 0$ , onde  $\Lambda_1$  corresponde à dependência sensível às condições iniciais;  $\Lambda_2$ , ao longo da trajetória; e  $\Lambda_3$ , à dissipatividade do sistema. Deve-se ter  $\Lambda_1 + \Lambda_3 < 0$ .

Na maioria das vezes encontra-se muita dificuldade em exprimir os coeficientes de forma analítica, assim recorreremos ao uso de algoritmos computacionais (ver Fiedler-Ferrara [7]).

### 2.3.4 Teorema de Shilnikov

Sob a óptica da tese de Rene O. M. Torricos [20], o teorema de Shilnikov é válido para sistemas de equações diferenciais em  $\mathbb{R}^3$  que possam ser reduzidos ao sistema

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \rho x - \omega y + P(x, y, z; \mu), \\ \dot{y} &= \omega x + \rho y + Q(x, y, z; \mu), \\ \dot{z} &= \lambda z + R(x, y, z; \mu),\end{aligned}$$

onde

- (i)  $\mu$  é o parâmetro de controle;
- (ii)  $\dot{P}(0, 0, 0; \mu) = \dot{Q}(0, 0, 0; \mu) = \dot{R}(0, 0, 0; \mu) = 0$ , que garante que o sistema se anula quando linearizado em torno do ponto de equilíbrio;
- (iii)  $\lambda\rho < 0$  e  $\omega \neq 0$ , onde  $\lambda\rho < 0$  implica que o ponto de equilíbrio possui variedades estável e instável e  $\omega \neq 0$ , a existência de autovalores imaginários, o que leva a um ponto de equilíbrio do tipo sela-foco (autovalores  $\lambda_{1,2} = \rho \pm i\omega$  e  $\lambda_3 = \lambda$ );
- (iv)  $|\rho/\lambda| < 1$ , que é a condição de Shilnikov.

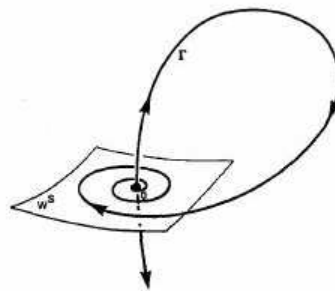


Figura 2.12: Bifurcação sela-foco num sistema tridimensional. A trajetória  $\Gamma$  percorre um loop homoclínico tendendo à variedade estável  $W^S$ . Figura retirada de [19].

O teorema de Shilnikov diz que se existir uma órbita homoclínica de um ponto de equilíbrio sela-foco e o sistema dinâmico puder ser representado pelo sistema de equações diferenciais acima com as condições (i)-(iv) respeitadas, então existe uma contável infinidade de ferraduras de Smale na vizinhança da órbita homoclínica. Portanto, este teorema é um indicador de caos em sistemas.

### Ferradura de Smale

Pela década de 1960, Smale descobriu em seus estudos um mapa simples, contendo os ingredientes necessários para apresentar a dinâmica caótica, o mapa de ferradura [14].

Breve construção da ferradura: Seja  $F$  um mapa bidimensional que atua sobre os pontos pertencentes a um quadrado de lado unitário. Na primeira iteração de  $F$ , contrai-se ao longo da direção horizontal por um fator menor do que  $1/2$ , estica-se ao longo da direção vertical por um fator maior do que  $2$ , dobra-se o retângulo resultante e faz-se a intersecção com o quadrado original. Essa iteração resulta em duas tiras verticais  $V_1$  e  $V_2$ . Após  $k$  iterações, criam-se  $2^k$  tiras verticais. Na Figura 17, vemos o resultado da primeira e segunda iteração de  $F$ , esta com quatro tiras verticais.

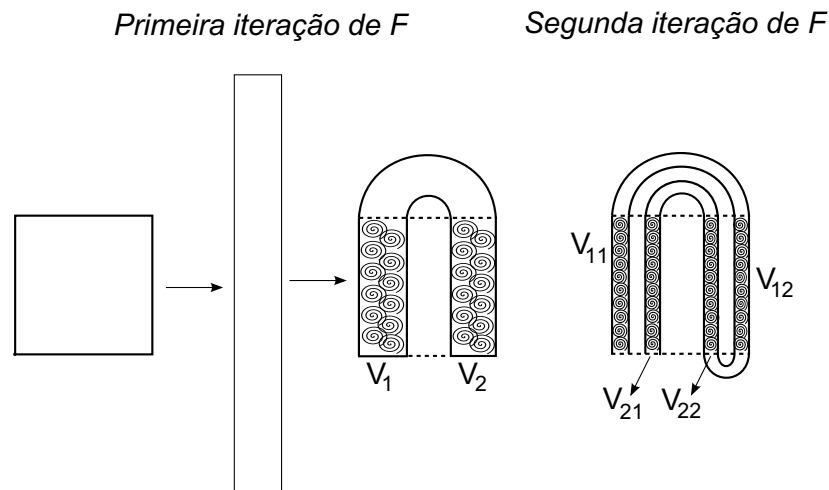


Figura 2.13: Ferradura de Smale: primeira e segunda iterações de  $F$ .

### 2.3.5 Cenário de Feigenbaum via duplicação de período

Segundo Fiedler-Ferrara [7], os primeiros pesquisadores a introduzir a base teórica da rota de duplicação de período foram Feigenbaum, Coulet e Tresser. Essa rota de duplicação de período para o caos é o cenário de bifurcação de codimensão 1 mais difundido entre os estudiosos teóricos e experimentais. O cenário, ou seja, a sequência de bifurcações, para o caos via duplicação de período é composto por uma cascata de bifurcações do tipo “flip”, que tem uma taxa geométrica de acumulação descoberta por Feigenbaum.

Um exemplo dessa sequência de bifurcações é o apresentado pelo mapa logístico (mapa unidimensional quadrático do intervalo sobre ele mesmo). Analisando esses mapas, se verifica padrões de bifurcação similares, exibindo uma cascata “flip” infinita, onde os valores críticos do parâmetro  $\alpha$  de ocorrência das bifurcações, formam uma série crescente convergindo para um ponto de acumulação  $\alpha_\infty$ . Este ponto de acumulação pode ser obtido numericamente, e além dele, o comportamento exibido é caótico. A cascata “flip” é o único cenário contínuo para o caos para bifurcações de codimensão 1.

#### Propriedades universais

Nos sistemas com rota para o caos via cenário de Feigenbaum podemos ver uma cascata de bifurcações “flip” com propriedades de caráter universal, sendo estas as leis de escala e as sequências universais.

Na Figura 18 vemos as iteradas assintóticas do mapa logístico, onde para o valor  $\alpha < \alpha_\infty = 3,5699456\dots$ , que depende do sistema dinâmico em questão, apresenta uma sequência de atratores periódicos separados por bifurcações “flip”.

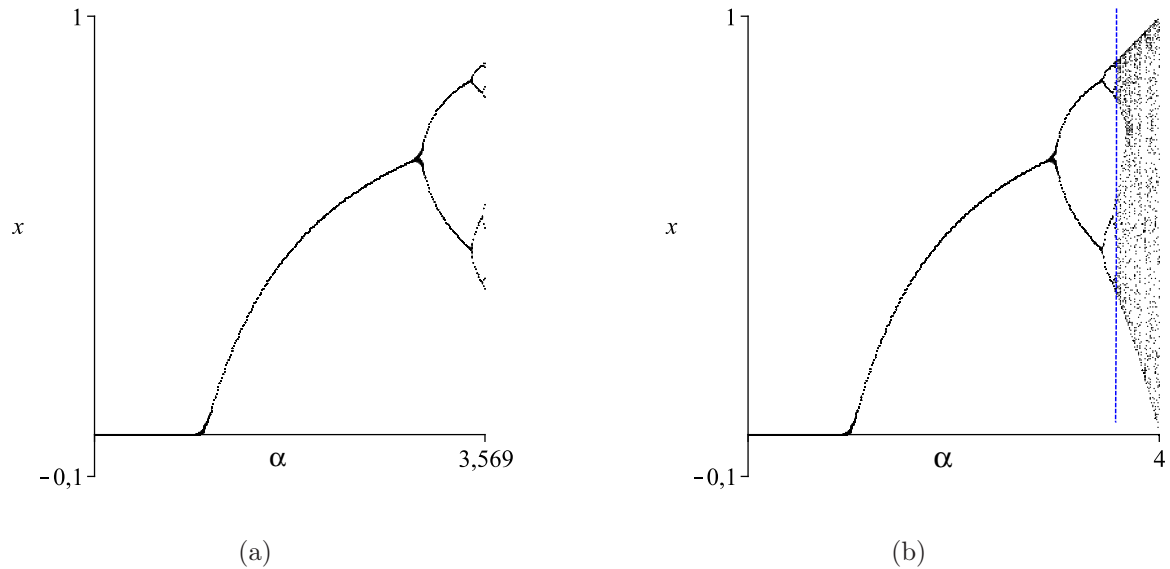


Figura 2.14: Mapa logístico com suas iteradas assintóticas. (a) Cascata “flip” com duplicações de período para  $\alpha = 3,5699456$ ; (b) A partir de  $\alpha > 3,5699456$  o comportamento é caótico. Figura retirada de [8].

Consideremos que cada valor crítico do parâmetro seja dado por  $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_\infty$ , e que as distâncias dos pontos de equilíbrio que surgem dessas bifurcações, sejam dadas por  $d_1, d_2, \dots, d_n$ . Segundo Fiedler-Ferrara [7], os valores  $\alpha_n$  onde os pontos fixos mudam de  $2^{n-1}$  para  $2^n$  pontos de bifurcação obedecem uma lei de escala, isto é,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\alpha_n - \alpha_{n-1}}{\alpha_{n+1} - \alpha_n} = \delta = 4,669201,$$

onde  $\delta$  é a constante de medida da velocidade para alcançar o caos. Também as distâncias  $d_n$  dos pontos de equilíbrio mais próximos de  $\bar{x} = 1/2$ , apresentam razões constantes

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{d_n}{d_{n+1}} = -\alpha = 2,502907,$$

onde  $\alpha$  mede o fator de escala de redução entre as distâncias dos pontos de equilíbrio, conforme avança para o caos. Estes fatores  $\delta$  e  $\alpha$  são constantes universais para sistemas que apresentam cenários de Feigenbaum para o caos.

Os conceitos relacionados à biologia do câncer e aqueles relacionados aos sistemas dinâmicos contínuos, dados por sistemas de equações diferenciais ordinárias, estudados neste capítulo, serão utilizados nos capítulos seguintes, no estudo de um modelo matemático de câncer, que apresenta comportamento caótico.

## 2.4 Definições sobre Dinâmica Simbólica e Teoria Kneading

As definições e explicações a seguir foram retiradas do livro [5].

**Definição 1.** A órbita futura de  $x$  é o conjunto de pontos

$$x, f(x), f^2(x), \dots$$

e é denotada por  $O^+(x)$ . Se  $f$  é um homeomorfismo, podemos definir a órbita completa de  $x$ ,  $O(x)$ , como o conjunto de pontos  $f^n(x)$  para  $n \in \mathbb{Z}$ , e a órbita passada de  $x$ ,  $O^-(x)$ , como o conjunto de pontos  $x, f^{-1}(x), f^{-2}(x), \dots$ .

**Definição 2.** O ponto  $x$  é um ponto fixo para  $f$  se  $f(x) = x$ . O ponto  $x$  é um ponto periódico de período  $n$  se  $f^n(x) = x$ , com  $f^i(x) \neq x$ ,  $1 \leq i < n$ . O conjunto de todas as iteradas de um ponto periódico formam uma órbita periódica.

**Definição 3.** Seja  $p$  periódico de período  $n$ . Um ponto  $x$  é assintótico no futuro para  $p$  se  $\lim_{i \rightarrow \infty} f^{in}(x) = p$ . O conjunto estável de  $p$ , denotado por  $W^s(p)$ , consiste de todos os pontos assintóticos no futuro de  $p$ . Se  $f$  é invertível, definimos que  $x$  é assintótico no passado a  $p$  fazendo  $i \rightarrow -\infty$ . O conjunto instável de  $p$  é denotado por  $W^u(p)$  e consiste de todos os pontos assintóticos no passado de  $p$ .

**Definição 4.** Um ponto  $x$  é um ponto crítico de  $f$  se  $f'(x) = 0$ . O ponto crítico é não-degenerado se  $f''(x) \neq 0$  e é degenerado caso contrário.

### Dinâmica Simbólica

**Definição 5.**  $\Sigma_2 = \{s = (s_0s_1s_2\dots) \mid s_j = 0 \text{ ou } 1\}$ .  $\Sigma_2$  é chamado o espaço de sequência sobre dois símbolos 0 ou 1. Elementos de  $\Sigma_2$  são infinitas seqüências de números inteiros, como (000...) ou (0101...).

**Definição 6. Matriz de transição:** Seja  $S$  uma matriz  $N \times N$  cujas entradas na  $i$ -ésima linha e  $j$ -ésima coluna,  $a_{ij}$ , é 0 ou 1. A essa matriz  $A$  chamamos matriz de transição do sistema.

Uma seqüência  $s = (s_0s_1s_2\dots)$  encontra-se em  $\Sigma_A$  se ela obedece a seguinte regra. Cada par adjacente de entradas na seqüência  $s$  determina uma localização na matriz  $A$ , a  $a_{s_i s_{i+1}}$  entrada. A seqüência encontra-se em  $\Sigma_A$  se, e somente se, cada tal entrada é 1. Mais precisamente,

$$\Sigma_A = \{(s) = (s_0s_1s_2\dots) \mid a_{s_i s_{i+1}} = 1 \text{ para todo } i\}.$$

**Exemplo 3.** *Seja a matriz  $A$  dada por*

$$A = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}.$$

*Os elementos  $a_{12}$  e  $a_{21}$  da matriz são nulos. Logo, os números 1 e 2 não podem ser adjacentes na sequência em  $\Sigma_A$  e só existem duas sequências possíveis em  $\Sigma_A$ , a saber, (111...) e (222...).*

### Teoria Kneading

**Definição 7.** *Seja  $f : I \rightarrow I$ . O mapa é dito unimodal se*

1.  $f(0) = f(1) = 0$ ;
2.  $f$  tem um único ponto crítico  $c$  com  $0 < c < 1$ .

*Para um mapa unimodal, a órbita do ponto crítico está presa no intervalo unitário.*

**Definição 8.** *Seja  $x \in I$ . O itinerário de  $x$  sobre  $f$  é a sequência infinita  $S(x) = (s_0 s_1 s_2 \dots)$  onde*

$$s_j = \begin{cases} 0, & \text{se } f^j(x) < c \\ 1, & \text{se } f^j(x) > c \\ C, & \text{se } f^j(x) = c. \end{cases}$$

**Definição 9.** *A sequência Kneading  $K(f)$  de  $f$  é o itinerário de  $f(c)$ , isto é,  $K(f) = S(f(c))$ .*

**Exemplo 4.** *Dado o mapa  $f(x) = 4x(1 - x)$ , temos  $c = 1/2$ ,  $f(c) = 1$  e  $f^j(c) = 0$  para todo  $j > 1$ . Logo, a sequência Kneading é dada por*

$$K(f) = (1000\bar{0}\dots),$$

*onde  $\bar{0}$  indica a repetição infinita de 0 na sequência.*

---

# Estudo de um Modelo Matemático Caótico de Câncer

O presente capítulo exibe o estudo de um modelo matemático de câncer que apresenta comportamento caótico e é baseado no artigo de Letelier, Aguirre e Denis [12].

## 3.1 Introdução

No organismo existem células que podem sofrer algum tipo de mutação genética (células neoplásicas) e ter seu desenvolvimento desordenado. Estas células aglomeradas formam um tumor e competem entre si por espaço e recursos, evitam predação pelo sistema imune e podem até mesmo cooperar para se dispersarem e colonizarem novos órgãos. O câncer provém da proliferação dessas células tumorais.

Há assim, uma interação entre células do corpo: saudáveis, do sistema imune, cancerígenas, endoteliais e outras. Deste modo, a análise de um modelo de competição entre espécies, baseado em sistemas do tipo Lotka-Volterra, pode ajudar a encontrar parâmetros chave para a melhor compreensão dessa interação celular e desenvolvimento de terapias que visam eliminar o tumor.

Como o crescimento do tumor é desordenado, o modelo predador-presa descrevendo as interações entre células hospedeiras, do sistema imune e tumorais, se mostra muito útil por produzir um comportamento caótico, o que pode ser utilizado na tentativa de explicar este crescimento desordenado.

Neste trabalho é estudado o modelo desenvolvido por de Pillis e Radunskaya 2003 [17], escolhido por sua dinâmica caótica, que tem numerosas analogias com evidências clínicas e experimentos biológicos.

## 3.2 Equações do modelo e pontos de equilíbrio

Seja o sistema dinâmico de equações diferenciais

$$\begin{aligned}
 \dot{H} &= \tilde{\rho}_1 H \left( 1 - \frac{H}{\tilde{\kappa}_1} \right) - \tilde{\alpha}_{13} T H, \\
 \dot{E} &= \frac{\tilde{\rho}_2 T E}{T + \tilde{\kappa}_2} - \tilde{\alpha}_{23} T E - \tilde{\delta}_2 E, \\
 \dot{T} &= \tilde{\rho}_3 T \left( 1 - \frac{T}{\tilde{\kappa}_3} \right) - \tilde{\alpha}_{31} T H - \tilde{\alpha}_{32} T E,
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

baseado no modelo de Lotka-Volterra de competição entre espécies, onde  $H$  representa a população de células hospedeiras;  $E$ , a população de células do sistema imune e  $T$ , a população de células tumorais.

Neste modelo,  $\dot{H}$  corresponde à taxa de variação no crescimento das células hospedeiras de acordo com uma função logística com uma capacidade biótica  $\tilde{\kappa}_1 > 0$ . O parâmetro  $\tilde{\rho}_1 > 0$  é a taxa de crescimento de  $H$  e  $\tilde{\alpha}_{13} > 0$  é a taxa com que as células  $T$  eliminam as células  $H$ . A taxa  $\dot{E}$  corresponde à variação das células de efeito imune, onde o primeiro termo representa o estímulo imposto por células tumorais com antígenos específicos sobre as células  $E$ . A taxa de reconhecimento das células  $T$  pelo sistema imunológico depende da antigenicidade das células  $T$  e, desse modo, depende diretamente do número de células  $T$ . Tal relacionamento tem taxa  $\tilde{\rho}_2 > 0$  e  $\tilde{\kappa}_2 > 0$ . As células  $E$  morrem naturalmente a uma taxa  $\tilde{\delta}_2 > 0$  na ausência das outras populações. A taxa  $\dot{T}$  corresponde à variação do crescimento das células tumorais, onde  $\tilde{\rho}_3 > 0$  é a taxa de crescimento e  $\tilde{\kappa}_3 > 0$ , a capacidade biótica. O parâmetro  $\tilde{\alpha}_{31} > 0$  representa a taxa com que as células  $T$  são degradadas pelas células  $H$  e  $\tilde{\alpha}_{32} > 0$ , a taxa com que as células  $E$  eliminam as células  $T$ . É considerado também que o crescimento das células  $T$  é mais rápido do que o das células  $H$ , sendo assim  $\tilde{\rho}_3 > \tilde{\rho}_1$ .

A diferença apresentada entre o modelo (1) e o proposto por de Pillis e Radunskaya é a ausência da constante de influxo das células  $E$  no modelo (1). A justificativa se faz devido a irrelevância da influência da constante no estudo.

Fazendo a mudança de variáveis  $H = \mu_1 x$ ,  $E = \mu_2 y$  e  $T = \mu_3 z$  e, um *scaling* no tempo  $t = \tau/\tilde{\rho}_1$  no sistema (1), segue que

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{H} = \tilde{\rho}_1 H \left(1 - \frac{H}{\tilde{\kappa}_1}\right) - \tilde{\alpha}_{13} T H, \\ \dot{E} = \frac{\tilde{\rho}_2 T E}{T + \tilde{\kappa}_2} - \tilde{\alpha}_{23} T E - \tilde{\delta}_2 E, \\ \dot{T} = \tilde{\rho}_3 T \left(1 - \frac{T}{\tilde{\kappa}_3}\right) - \tilde{\alpha}_{31} T H - \tilde{\alpha}_{32} T E \end{array} \right. \Rightarrow \left\{ \begin{array}{l} \mu_1 \dot{x} = \mu_1 \tilde{\rho}_1 x \left(1 - \frac{\mu_1 x}{\tilde{\kappa}_1}\right) - \tilde{\alpha}_{13} \mu_3 \mu_1 x z, \\ \mu_2 \dot{y} = \frac{\mu_2 \tilde{\rho}_2 \mu_3 y z}{\mu_3 z + \tilde{\kappa}_2} - \tilde{\alpha}_{23} \mu_2 \mu_3 y z - \tilde{\delta}_2 \mu_2 y, \\ \mu_3 \dot{z} = \mu_3 \tilde{\rho}_3 z \left(1 - \frac{\mu_3 z}{\tilde{\kappa}_3}\right) - \tilde{\alpha}_{31} \mu_3 \mu_1 x z \\ \quad - \tilde{\alpha}_{32} \mu_3 \mu_2 y z \end{array} \right. \Rightarrow$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\dot{x}}{\tilde{\rho}_1} = \frac{x}{\tilde{\rho}_1} \left(1 - \frac{\mu_1 x}{\tilde{\kappa}_1}\right) - \frac{\tilde{\alpha}_{13}}{\tilde{\rho}_1} \mu_3 x z, \\ \frac{\dot{y}}{\tilde{\rho}_1} = \frac{\tilde{\rho}_2}{\tilde{\rho}_1} \cdot \frac{y z}{z + \frac{\tilde{\kappa}_2}{\mu_3}} - \frac{\tilde{\alpha}_{23}}{\tilde{\rho}_1} \mu_3 y z - \frac{\tilde{\delta}_2}{\tilde{\rho}_1}, \\ \frac{\dot{z}}{\tilde{\rho}_1} = \frac{\tilde{\rho}_3}{\tilde{\rho}_1} z \left(1 - \frac{\mu_3 z}{\tilde{\kappa}_3}\right) - \frac{\tilde{\alpha}_{31}}{\tilde{\rho}_1} \mu_1 x z - \frac{\tilde{\alpha}_{32}}{\tilde{\rho}_1} \mu_2 y z \end{array} \right. .$$

Donde, neste último sistema, fez-se

$$\frac{\mu_3 y z}{\mu_3 z + \tilde{\kappa}_2} = \frac{\mu_3 y z}{\mu_3 \left(z + \frac{\tilde{\kappa}_2}{\mu_3}\right)} = \frac{y z}{z + \frac{\tilde{\kappa}_2}{\mu_3}}.$$

O *scaling* no tempo segue abaixo

$$\frac{dx}{d\tau} = \frac{dx}{dt} \cdot \frac{dt}{d\tau} = \frac{dx}{dt} \cdot \frac{(\tau/\tilde{\rho}_1)}{d\tau} = \frac{dx}{dt} \cdot \frac{1}{\tilde{\rho}_1}.$$

Portanto,  $\frac{\dot{x}}{\tilde{\rho}_1} = \frac{dx}{d\tau}$ . Assim, como  $\frac{\dot{y}}{\tilde{\rho}_1} = \frac{dy}{d\tau}$  e  $\frac{\dot{z}}{\tilde{\rho}_1} = \frac{dz}{d\tau}$ .

Os parâmetros do sistema (1) são mudados por

$$\begin{aligned} \rho_1 &= \frac{1}{\tilde{\rho}_1}; & \alpha_{13} &= \frac{\tilde{\alpha}_{13}}{\tilde{\rho}_1} \cdot \tilde{\kappa}_2; \\ \rho_2 &= \frac{\tilde{\rho}_2}{\tilde{\rho}_1}; & \alpha_{23} &= \frac{\tilde{\alpha}_{23}}{\tilde{\rho}_1} \cdot \tilde{\kappa}_2; & \delta_2 &= \frac{\tilde{\delta}_2}{\tilde{\rho}_1}; \\ \rho_3 &= \frac{\tilde{\rho}_3}{\tilde{\rho}_1}; & \alpha_{31} &= \frac{\tilde{\alpha}_{31}}{\tilde{\rho}_1} \cdot \tilde{\kappa}_1; & \frac{\tilde{\kappa}_2}{\tilde{\kappa}_3} &= 1. \end{aligned}$$

E, os valores de  $\mu_1$ ,  $\mu_2$  e  $\mu_3$ , ficam

$$\mu_1 = \tilde{\kappa}_1; \quad \mu_2 = \frac{\alpha_{32}\tilde{\rho}_1}{\tilde{\alpha}_{32}} \quad \text{e} \quad \mu_3 = \tilde{\kappa}_2.$$

Logo, considerando  $\dot{x} = dx/d\tau$ ,  $\dot{y} = dy/d\tau$ ,  $\dot{z} = dz/d\tau$  e  $\rho_3 = \alpha_{31} = 1$ , tem-se o seguinte sistema

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \rho_1 x(1-x) - \alpha_{13} xz, \\ \dot{y} &= \frac{\rho_2 yz}{1+z} - \alpha_{23} yz - \delta_2 y, \\ \dot{z} &= z(1-z) - xz - \alpha_{32} yz, \end{aligned} \tag{3.2}$$

onde ocorre a correspondência  $(x, y, z) \rightarrow (H, E, T)$ .

Ao contrário do que é normalmente visto em modelos predador-presa, não existe uma presa particular. Esta dinâmica corresponde a alta competitividade entre as espécies, pois nenhuma promove o crescimento da outra e todas as interações entre  $x$ ,  $y$  e  $z$  são repressoras.

Considera-se, para a análise do atrator caótico, os parâmetros com os seguintes valores

- $\rho_1 = 0,6$ : taxa de crescimento das células hospedeiras;
- $\alpha_{13} = 1,5$ : taxa em que as células tumorais matam as células hospedeiras;
- $\rho_2 = 4,5$ : taxa de crescimento das células de efeito imune;
- $\alpha_{23} = 0,2$ : taxa em que as células tumorais inibem as células de efeito imune;
- $\delta_2 = 0,5$ : taxa de mortalidade das células de efeito imune;
- $\alpha_{32} = 2,5$ : taxa em que as células de efeito imune matam as células tumorais.

Para encontrar os pontos de equilíbrio, faz-se

$$\dot{x} = 0, \quad \dot{y} = 0 \quad \text{e} \quad \dot{z} = 0,$$

donde obtém-se o seguinte sistema

$$\begin{cases} \rho_1 x(1-x) - \alpha_{13} xz = 0, \\ \frac{\rho_2 yz}{1+z} - \alpha_{23} yz - \delta_2 y = 0, \\ z(1-z) - xz - \alpha_{32} yz = 0, \end{cases}$$

que leva aos pontos de equilíbrio  $O = (0, 0, 0)$ ;  $P_1 = (1, 0, 0)$ ;  $P_2 = (0, 0, 1)$ ;  $P_3 = (0, 0.347, 0.132503)$ ;  $P_4 = (0.668743, 0.079502, 0.132503)$ ;  $P_5 = (0, -7.147, 18.867497)$ ;  $P_6 = (-46.168742, 11.320498, 18.867497)$ , dos quais serão desconsiderados  $P_5$  e  $P_6$  por estarem fora do octante positivo.

Através da matriz jacobiana do sistema (2), a saber,

$$J(x, y, z) = \begin{bmatrix} 0.6 - 1.2x - 1.5z & 0 & -1.5x \\ 0 & \frac{4.5z}{1+z} - 0.2z - 0.5 & \frac{4.5y}{1+z} - \frac{4.5yz}{(1+z)^2} - 0.2y \\ -z & -2.5z & 1 - 2z - x - 2.5y \end{bmatrix},$$

analisa-se os 5 pontos de equilíbrio quanto a sua estabilidade, considerando-se o sinal da parte real de seus autovalores.

- Em  $O = (0, 0, 0)$ :

$$J(0, 0, 0) = \begin{bmatrix} 0.6 & 0 & 0 \\ 0 & -0.5 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \Rightarrow \lambda_0 = (0.6, -0.5, 1).$$

Este ponto corresponde à não existência de células. Os autovalores  $\lambda_0$  indicam que o ponto de origem é uma sela, ou seja, um ponto instável. Quando se tem  $x = 0$  e  $y = 0$ , as células de efeito imune desaparecem rapidamente de acordo com o autovalor negativo  $-0.5$ , e o modelo de câncer (2) se reduz a

$$\begin{aligned} \dot{x} &= 0, \\ \dot{y} &= -\delta_2 y, \\ \dot{z} &= 0. \end{aligned}$$

- Em  $P_1 = (1, 0, 0)$ :

$$J(1, 0, 0) = \begin{bmatrix} -0.6 & 0 & -1.5 \\ 0 & -0.5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \Rightarrow \lambda_1 = (-0.6, -0.5, 0).$$

O autovalor 0 em  $\lambda_1$  indica que o ponto  $P_1$  é não-hiperbólico. Portanto, não se pode fazer uma análise imediata da estabilidade local.

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \rho_1 x - \rho_1 x^2, \\ \dot{y} &= 0, \\ \dot{z} &= 0.\end{aligned}$$

- Em  $P_2 = (0, 0, 1)$ :

$$J(0, 0, 1) = \begin{bmatrix} -0.9 & 0 & 0 \\ 0 & 1.55 & 0 \\ -1 & -2.5 & -1 \end{bmatrix} \Rightarrow \lambda_2 = (-0.9, 1.55, -1).$$

Neste caso existem somente as células tumorais. Com os autovalores  $\lambda_2$ , tem-se que o ponto de equilíbrio  $P_2$  é de sela. O sistema resultante nestas condições, também é governado pela equação logística, e  $z$  tem seu ponto máximo em 1, como visto em

$$\begin{aligned}\dot{x} &= 0, \\ \dot{y} &= 0, \\ \dot{z} &= z(1 - z).\end{aligned}$$

- Em  $P_3 = (0, 0.347, 0.132503)$ :

$$J(0, 0.347, 0.132503) = \begin{bmatrix} 0.4012455 & 0 & 0 \\ 0 & -7.8 \times 10^{-9} & 1.148077 \\ -0.132503 & -0.3312575 & -0.132501 \end{bmatrix} \Rightarrow$$

$$\lambda_3 = (0.4012455, -0.066 + 0.613123i, -0.066 - 0.613123i).$$

Aqui coexistem as células tumorais e as de efeito imune. Os autovalores da matriz jacobiana calculada neste ponto de equilíbrio  $\lambda_4$  mostram que este ponto é um sela-foco, e sua variedade estável unidimensional pertence à fronteira da bacia de atração do atrator caótico (Figura 19), ou seja, o ponto não está cercado pelo atrator.

- Em  $P_4 = (0.668743, 0.079502, 0.132503)$ :

$$J(0.668743, 0.079502, 0.132503) = \begin{bmatrix} -0.4012449 & 0 & -1.003113 \\ 0 & -7.8 \times 10^{-9} & 0.263036 \\ -0.132503 & -0.3312575 & -0.1325005 \end{bmatrix} \Rightarrow$$

$$\lambda_4 = (-0.614358, 0.040306 + 0.235123i, 0.040306 - 0.235123i).$$

Este ponto é associado com a coexistência das três populações. Seus autovalores  $\lambda_4$  definem um ponto sela-foco. Neste caso, a variedade estável é 2D e o ponto de equilíbrio é cercado pelo atrator (Figura 19). A dinâmica local em torno deste ponto exhibe oscilações com frequência natural  $f = 0.235/2\pi = 0.037Hz$ , que é um valor muito próximo do pseudo-período da dinâmica básica, que apresenta frequência  $\bar{f} = 0.039Hz$ .

Os dois pontos de equilíbrio sela-focos  $P_3$  e  $P_4$  são muito importantes, pois dão a estrutura ao atrator caótico, assim como no caso do sistema de Rössler. A semelhança estrutural do sistema (2) com o sistema de Rössler é de grande auxílio, pois fazendo-se comparações entre os dois sistemas pode-se obter uma análise mais favorável.

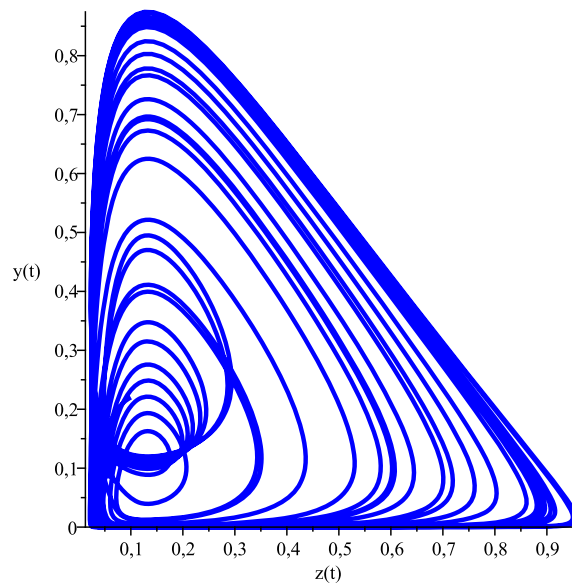


Figura 3.1: Atrator caótico do sistema (2). Condição inicial:  $(0.9, 0.22, 0.1)$ . Tempo de integração:  $[0, 1000]$ . Os pontos  $O$  e  $P_1$  não diferem na projeção feita no plano- $yz$ , eles estão no canto inferior esquerdo do atrator. O ponto  $P_2$  se localiza no canto direito inferior; o ponto  $P_3$  está contido no que aparenta ser um círculo ovalado superior e o ponto  $P_4$  está contido no inferior.

### 3.3 Uma análise dinâmica

Através da análise da observabilidade dos coeficientes (ver artigo [12]), tem-se que a variável  $x$  é a melhor observável. Portanto, convém escolher algum parâmetro da equação de  $\dot{x}$  para ser variado e prosseguir na análise do sistema. De início é tomado o parâmetro  $\rho_1$  de crescimento da população hospedeira e os demais parâmetros são fixados nos valores já mencionados na seção 3.2.

Considerando o sistema (2), com  $\rho_1$  variando, temos:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \rho_1 x(1-x) - 1,5xz, \\ \dot{y} &= \frac{4,5yz}{1+z} - 0,2yz - 0,5y, \\ \dot{z} &= z(1-z) - xz - 2,5yz. \end{aligned} \tag{3.3}$$

Este sistema nos dá o seguinte ponto de equilíbrio de coexistência entre as três populações, biologicamente admissível para valores de  $\rho_1$  pertencentes ao intervalo aberto  $I = (0.1987545036, 1.5)$ :

$$P_4(\rho_1) = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}),$$

onde

$$\begin{aligned} \bar{x} &= \frac{\rho_1 - 0.1987545036}{\rho_1}, \\ \bar{y} &= \frac{0.1333333333(0.596263518 - 2\rho_1^2 + 2(\rho_1 - 0.1987545036)\rho_1)}{\rho_1}, \\ \bar{z} &= 0.1325030024. \end{aligned}$$

A matriz jacobiana do sistema (3) em função de  $\rho_1$  é dada por

$$J_{\rho_1}(x, y, z) = \begin{bmatrix} \rho_1(1-x) - \rho_1 x - 1.5z & 0 & -1.5x \\ 0 & \frac{4.5z}{1+z} - 0.2z - 0.5 & \frac{4.5y}{1+z} - \frac{4.5yz}{(1+z)^2} - 0.2y \\ -z & -2.5z & 1 - 2z - x - 2.5y \end{bmatrix}.$$

Aplicando no ponto  $P_4(\rho_1)$  em  $J_{\rho_1}(x, y, z)$ , temos o seguinte polinômio característico:

$$p(\lambda) = \lambda^3 + a\lambda^2 + b\lambda + c,$$

onde

$$a = -0.0662515014 + \rho_1,$$

$$b = -0.2831793034 + 0.132503002\rho_1 + \frac{0.1266371998}{\rho_1},$$

$$c = 0.09867934347 - \frac{0.01731824453}{\rho_1} - 0.05808923142\rho_1.$$

Como queremos encontrar o valor de  $\rho_1$  para o qual o sistema (3) apresenta um ciclo limite em torno do ponto  $P_4(\rho_1)$ , confirmando a existência da bifurcação de Hopf, vamos utilizar a Condição de Estabilidade de Routh-Hurwitz, analisando os coeficientes do polinômio característico  $p(\lambda)$ .

**Teorema 3.** *Seja o polinômio*

$$p(x) = x^3 + \alpha x^2 + \beta x + \gamma,$$

onde  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  são positivos. Então temos que

(i) pelo Critério de Routh-Hurwitz, o polinômio  $p(x)$  será estável se, e somente se,

$$\alpha > 0, \quad \beta > 0, \quad \gamma > 0 \quad e \quad \alpha\beta - \gamma > 0;$$

(ii) se  $\alpha, \beta, \gamma > 0$  e  $\alpha\beta - \gamma = 0$ , então  $p(x)$  tem duas raízes complexas conjugadas com parte real nula e uma raiz real negativa;

(iii) se  $\gamma > 0$  e  $\alpha\beta - \gamma < 0$ , então  $p(x)$  tem duas raízes reais positivas e uma raiz negativa.

(Este Teorema e sua demonstração podem ser encontrados em Galindo [8].)

Através deste teorema e da análise dos coeficientes  $a$ ,  $b$  e  $c$  do polinômio  $p(\lambda)$ , obtivemos o seguinte teorema:

**Teorema 4.** *Seja o sistema (3). Então, para valores de  $\rho_1 \in (0.1987545036, 0.382459984)$ , temos que o ponto  $P_4$  é uma espiral estável. Se  $\rho_1 \cong 0.382459984$ , temos que  $P_4$  é um ponto espiral fracamente estável. Se  $\rho_1 \in (0.382459984, 1.5)$ , então  $P_4$  se torna um ponto espiral instável, e surge um ciclo-limite estável em torno de  $P_4$ . Portanto, ocorre uma bifurcação de Hopf em  $P_4$  para o valor crítico do parâmetro  $\rho_1 = 0.382459984$ .*

*Demonstração.* Primeiro lembremos a condição para que  $P_4(\rho_1)$  seja admissível biologicamente:  $\rho_1 \in I$ . Agora, tomando o polinômio  $p(\lambda)$ , vejamos para quais valores de  $\rho_1$  obtemos coeficientes positivos:

- $a > 0$  se  $\rho_1 > 0.0662515014$ ;

- $b > 0$  se  $0 < \rho_1 < 0.6371538622$  ou  $\rho_1 > 1.5$ ;
- $c > 0$  se  $\rho_1 < 0$  ou  $0.1987545036 < \rho_1 < 1.5$ .

Assim, para que  $\rho_1$  satisfaça as três condições ao mesmo tempo e ainda pertença ao intervalo aberto  $I$ , segue que  $\rho_1 \in I_1 = (0.1987545036, 0.6371538622)$ .

Para que  $ab - c > 0$ , segue que  $0 < \rho_1 < 0.382459984$  ou  $\rho_1 > 1.5$ . Logo, para que o ponto  $P_4$  seja estável segundo o critério de Routh-Hurwitz, o parâmetro  $\rho_1$  deve estar dentro do intervalo  $(0.1987545036, 0.382459984)$ , onde  $a, b, c > 0$ .

Para que  $ab - c < 0$ , segue que  $\rho_1 < -0.1174539793$  ou  $0.382459984 < \rho_1 < 1.5$ . Como os valores de  $\rho_1$  devem ser positivos, segue  $0.382459984 < \rho_1 < 1.5$ . Portanto, combinando com a condição que torna  $c > 0$ , temos pelo item (iii) do Teorema 3, que o ponto  $P_4$  é uma espiral instável para  $\rho_1 \in (0.382459984, 1.5)$ .

Para que  $ab - c = 0$ , temos que  $\rho_1$  pode apresentar os seguintes valores

$$-0.1174539793, \quad 0.382459984 \quad \text{ou} \quad 1.5,$$

dentre os quais está contido no intervalo  $I_1$  somente  $0.382459984$ , satisfazendo o item (ii) do Teorema 3. Portanto, neste valor crítico ocorre uma bifurcação de Hopf no ponto  $P_4$ .

Calculando o primeiro Coeficiente de Lyapunov através do algoritmo visto em Kusnetsov [11], comprovamos a existência de um ciclo limite estável, pois o valor de  $l_1$  é negativo, dado por

$$l_1 = -33.56100727.$$

Assim, afirmamos que a bifurcação de Hopf que ocorre nesse sistema é supercrítica. No apêndice E, segue o algoritmo para a obtenção deste valor.  $\square$

Algumas simulações numéricas, a seguir, apresentam os retratos de fase do sistema (3), exibindo os comportamentos das trajetórias obtidos no Teorema 4.

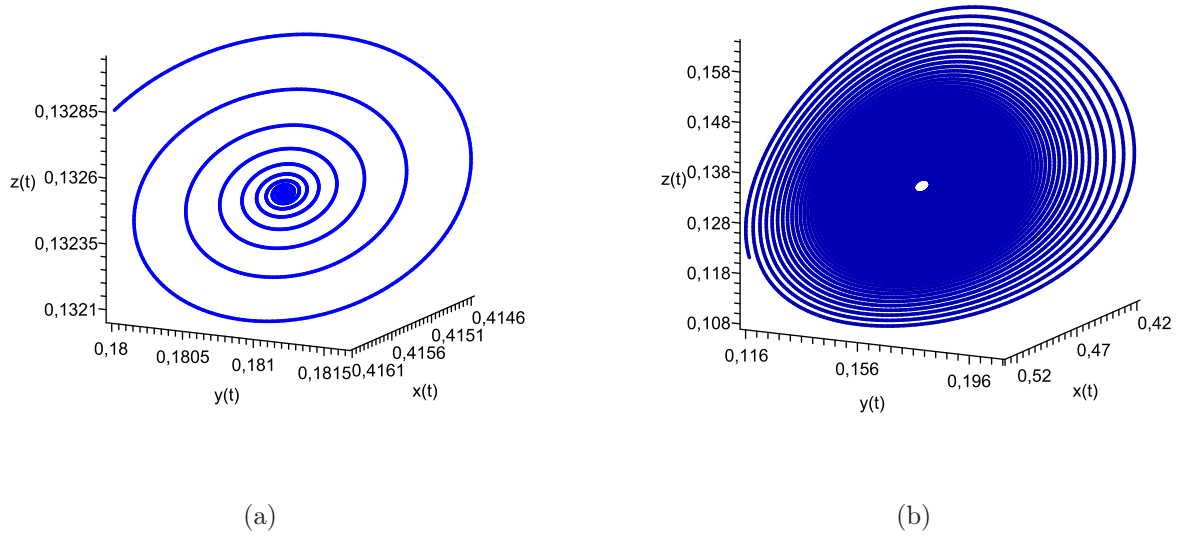


Figura 3.2: Retrato de fase do sistema (3) nas proximidades do ponto de equilíbrio  $P_4$ , com as condições iniciais:  $(0.66, 0.07, 0.13)$ . (a)  $P_4$  é uma espiral estável para  $\rho_1 = 0.34$ . Tempo de integração:  $[200, 600]$ . (b)  $P_4$  é uma espiral fracamente estável para  $\rho_1 = 0.38$ . Tempo de integração:  $[200, 2500]$ .

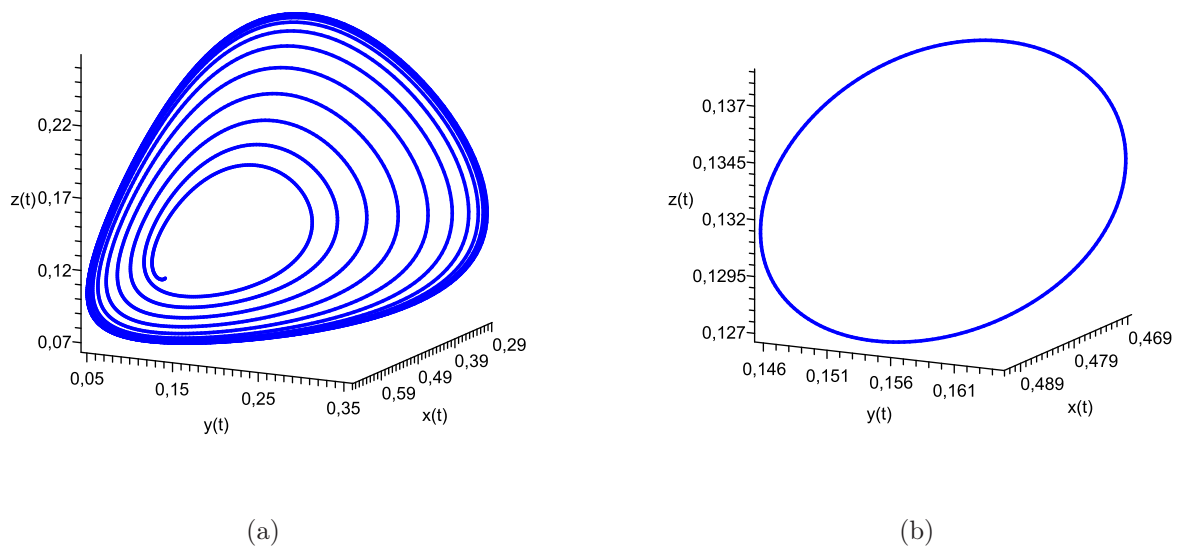


Figura 3.3: Retrato de fase do sistema (3) nas proximidades do ponto de equilíbrio  $P_4$ , com condições iniciais:  $(0.66, 0.07, 0.13)$ . (a)  $P_4$  é uma espiral instável para  $\rho_1 = 0.4$ . Tempo de integração:  $[2, 300]$ . (b) Aparece o ciclo limite quando o parâmetro passa pelo valor crítico  $\rho_1 = 0.382459984$ . Tempo de integração:  $[10000, 10020]$ .

### 3.3.1 Bifurcações “flip” conduzindo ao caos

Na subseção acima, obtivemos um ciclo limite de período 1, criado pela bifurcação de Hopf para o valor crítico do parâmetro  $\rho_1 = 0.382459984$ . Este ciclo é seguido de uma cascata de duplicação de período (bifurcações do tipo “flip”). O atrator caótico observado além do ponto de acumulação, ponto este em que ocorre a órbita  $2^\infty$ , deve portanto, ser caracterizado por um mapa suave unimodal, uma vez que uma cascata de duplicação de período é a rota universal para o caos em tal mapa. Percebe-se a dependência sensível às condições iniciais, que divergem entre si com o avanço no tempo. Isto pode ser visto nas figuras abaixo.

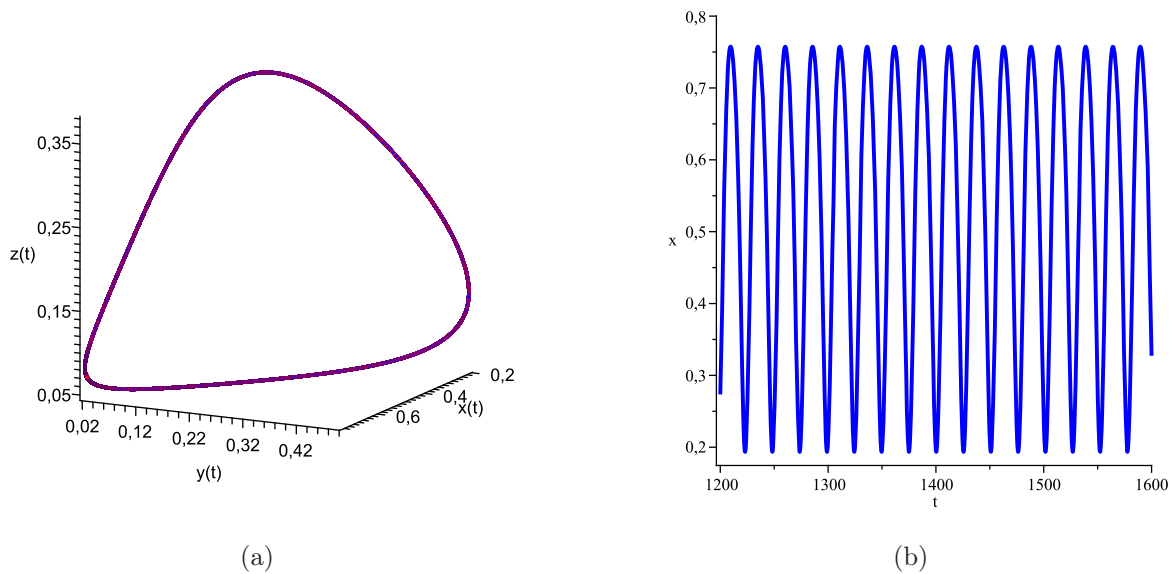


Figura 3.4: Retrato de fase do sistema (3). Órbita periódica de período  $T$  no ponto  $P_4$  criada pela bifurcação de Hopf. (a) Ciclo limite em  $\rho_1 = 0.45$ , com as condições iniciais  $(0.66, 0.07, 0.13)$ ,  $(0.668, 0.079, 0.132)$ , tempo de integração  $[1200, 1600]$ ; (b) Comportamento periódico da solução para  $\rho_1 = 0.45$ ,  $x \times t$ , condição inicial  $(0.66, 0.07, 0.13)$ , tempo de integração  $[1200, 1600]$ .

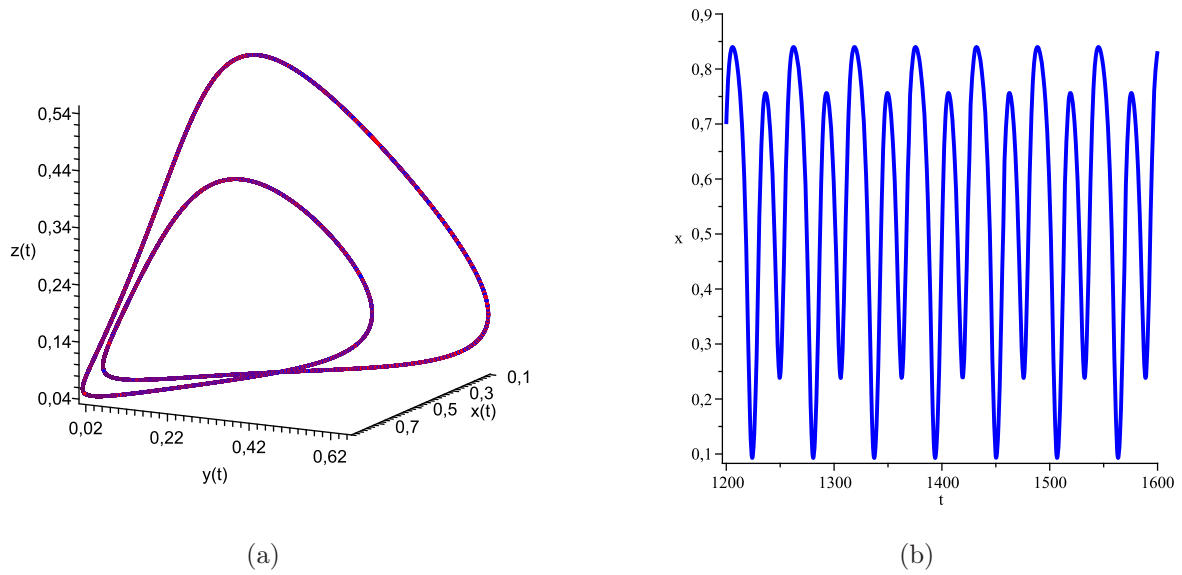


Figura 3.5: Retrato de fase do sistema (3). Bifurcação de duplicação de período  $2T$  no ponto  $P_4$  criada pela bifurcação de Hopf. (a) Bifurcação de período  $2T$  em  $\rho_1 = 0.49$ , com as condições iniciais  $(0.66, 0.07, 0.13)$ ,  $(0.668, 0.079, 0.132)$ , tempo de integração  $[1200, 1600]$ ; (b) Comportamento periódico da solução para  $\rho_1 = 0.49$ ,  $x \times t$ , condição inicial  $(0.66, 0.07, 0.13)$ , tempo de integração  $[1200, 1600]$ .

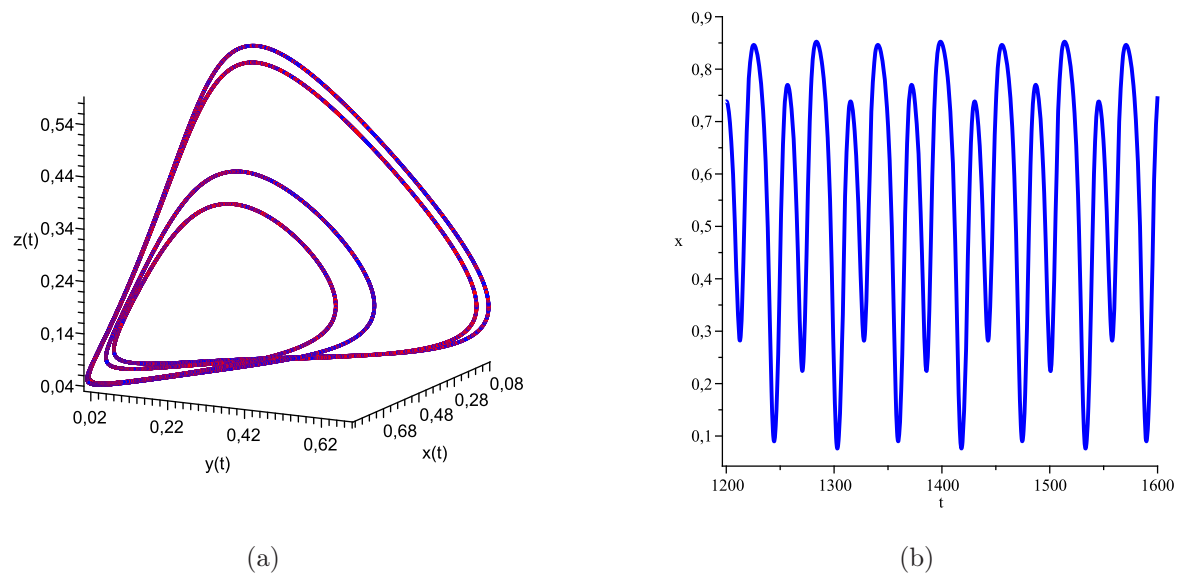


Figura 3.6: Retrato de fase do sistema (3). Bifurcação de duplicação de período  $4T$  no ponto  $P_4$  criada pela bifurcação de Hopf. (a) Bifurcação de período  $4T$  em  $\rho_1 = 0.498$ , com as condições iniciais  $(0.66, 0.07, 0.13)$ ,  $(0.668, 0.079, 0.132)$ , tempo de integração  $[1200, 1600]$ ; (b) Comportamento periódico da solução para  $\rho_1 = 0.498$ ,  $x \times t$ , condição inicial  $(0.66, 0.07, 0.13)$ , tempo de integração  $[1200, 1600]$ .

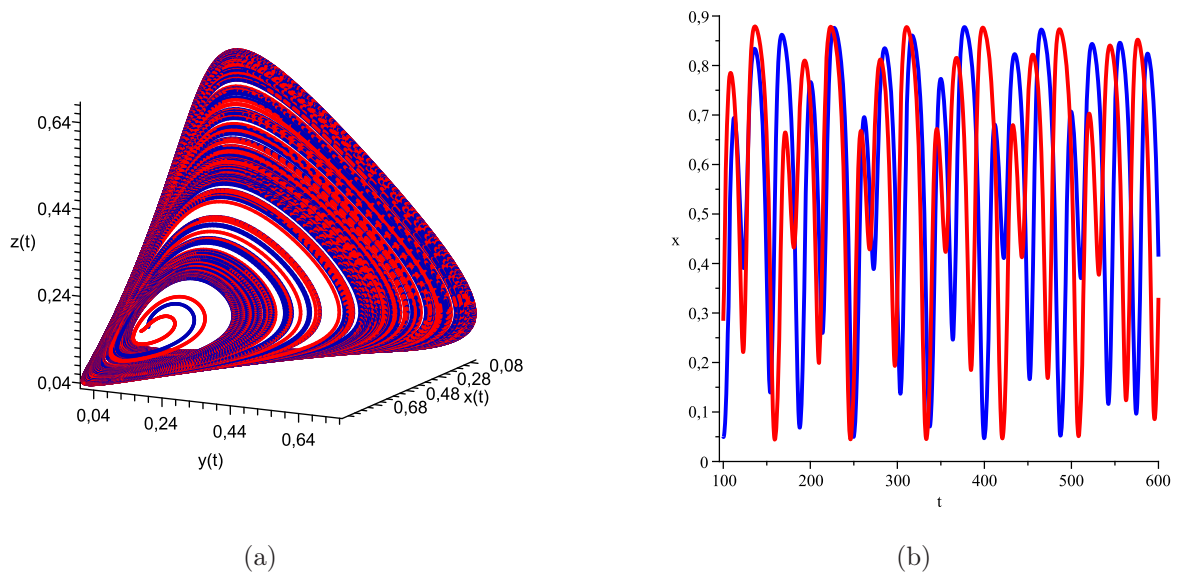


Figura 3.7: Retrato de fase do sistema (3). (a) Atrator caótico criado pela sequência de bifurcações “flip” em  $\rho_1 = 0.518$ , com as condições iniciais  $(0.66, 0.07, 0.13)$ ,  $(0.668, 0.079, 0.132)$ , tempo de integração  $[0, 3000]$ ; (b) Comportamento periódico das soluções indicando dependência sensível às condições iniciais pela divergência entre as trajetórias em  $\rho_1 = 0.518$ , condições iniciais  $(0.66, 0.07, 0.13)$ ,  $(0.668, 0.079, 0.132)$ , tempo de integração  $[100, 600]$ .

### 3.3.2 Análise da influência de $\rho_1$

Quando são tomados valores grandes para  $\rho_1$  pode ser observado que a variabilidade ciclo-a-ciclo é reduzida, ou seja, a população de células hospedeiras mantém seus valores máximos (valores perto de 1) por um longo período de tempo, cerca de 1000 unidades. Entretanto, pode ocorrer uma diminuição brusca para zero. Este comportamento é exibido na Figura 26(b), para  $\rho_1 = 1.40$ .

Modificando  $\rho_1$  para valores moderados, como  $\rho_1 = 0.54$ , a variação entre os ciclos aumenta, sendo que a população hospedeira mantém seus valores máximos por 3 ou 4 unidades de tempo apenas (Figura 26(a)).

Deste modo, tomando a taxa de crescimento das células hospedeiras grande o suficiente, resulta numa população de células hospedeiras fortes o bastante para resistir às células tumorais por um certo período de tempo. Logo, uma estratégia que simula somente o crescimento de células hospedeiras seria uma boa via se não fosse a possibilidade de ocorrência de células tumorais apresentarem o fator receptor de crescimento (por exemplo, EGFR) similar ao das células hospedeiras. Nestas condições, o paciente poderia apresentar um rápido crescimento tumoral e quase todas as células hospedeiras seriam destruídas (Figura 26(d)).

Um outro interesse em agir sobre as células hospedeiras ao invés das células tumorais, é o de que as primeiras sofrem mutação com muito menos frequência.

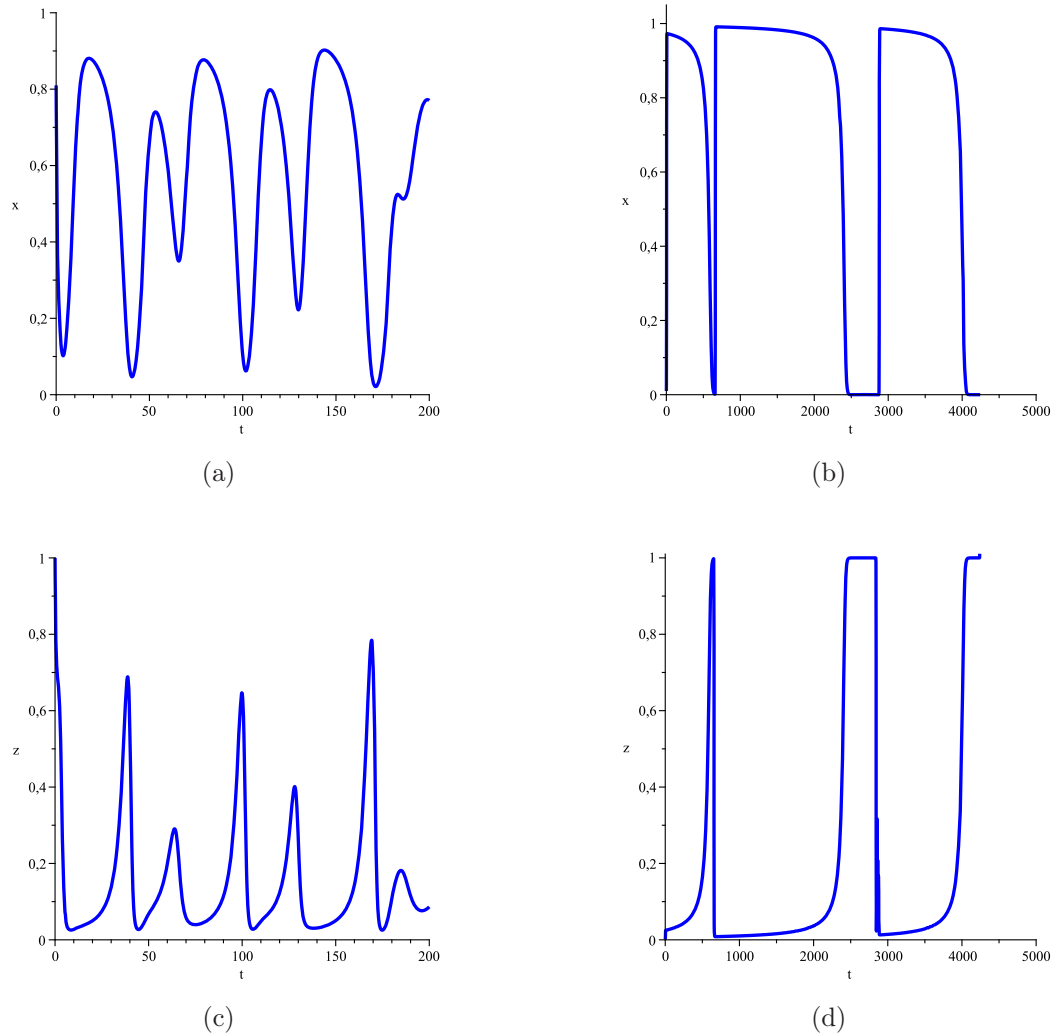


Figura 3.8: Evolução temporal das células hospedeiras e tumorais. (a)  $\rho_1 = 0.54$ ,  $x \times t$ ; (b)  $\rho_1 = 1.40$ ,  $x \times t$ ; (c)  $\rho_1 = 0.54$ ,  $z \times t$ ; (d)  $\rho_1 = 1.40$ ,  $z \times t$ .

Outros estudos foram feitos, e conforme visto em [12], tomando o parâmetro  $\alpha_{13}$ , que denota a taxa em que as células tumorais eliminam as células hospedeiras, vê-se que diminuindo seu valor obtém-se um efeito semelhante com o aumento da taxa de crescimento  $\rho_1$ , isto é, promove o crescimento das células hospedeiras. Esta comparação reforça a característica predador-presa, onde quando uma espécie ganha a outra perde, variando ciclicamente.

### 3.3.3 Conclusões sobre o estudo do modelo de câncer

O estudo deste modelo simples de competição entre células sugere novas tendências no entendimento do crescimento de alguns tipos de tumores e na indicação de possíveis vias de tratamentos. Mostra-se que aumentando a taxa de crescimento das células hospedeiras é equivalente a diminuir a taxa com que células tumorais matam células hospedeiras. A

---

promoção de células hospedeiras ajuda a reduzir as flutuações das populações, onde o paciente permanece por um longo período de tempo com poucas células tumorais. Entretanto, pode existir uma forte inversão de populações onde as células tumorais se tornam a população mais importante, causando oscilações na saúde do paciente e o rápido crescimento do câncer.

Uma possível abordagem para o tratamento do tumor seria influenciar interações biológicas entre as células hospedeiras e tumorais, mas atualmente, não existe uma terapia que aumente a taxa de crescimento das células hospedeiras sem também aumentar a proliferação das células tumorais. No entanto, existem numerosos caminhos para agir sobre as células normais que levam ao encolhimento do tumor.

Pode-se notar que este tipo de modelo, apesar de simples e incompleto, é útil para melhor entender a dinâmica básica de crescimento das células de tumor e captura características que são qualitativas de acordo com a experiência cotidiana dos oncologistas. Vê-se que as células do câncer são responsáveis também por alguns efeitos sobre as células hospedeiras, por isso, a contribuição das células não-tumorais na dinâmica do câncer aparenta ser muito importante no comportamento global do sistema.

A partir desse ponto de vista, o modelo de de Pillis e Radunskaya tem o grande interesse de ser geneticamente suficiente para produzir muitas diferentes características que são cotidianamente observadas em práticas clínicas, bem como em experimentos biológicos. O modelo sugere uma dinâmica caótica, para o crescimento do tumor em um ambiente hospedeiro.

# Propriedades Topológica e Dinâmica do Modelo de Crescimento de Câncer

O modelo matemático de crescimento do câncer, estudado no capítulo 3, tem um comportamento extremamente rico e complexo, mostrando como as interações não-lineares entre as células envolvidas são capazes de gerar diferentes tipos de respostas dinâmicas. No capítulo anterior, vimos uma abordagem do ponto de vista do parâmetro  $\rho_1$ , de crescimento das células saudáveis do sistema. Neste capítulo, trabalhamos sob a óptica do sistema imunológico, estimulando e avaliando a interação entre as células efectoras do sistema imune e as células tumorais, nos parâmetros  $\alpha_{23}$  e  $\alpha_{32}$ , como visto no artigo [4].

No artigo [4], Duarte, Rodrigues e Sardanyés estudam o mesmo modelo de crescimento de tumor do capítulo 3, fazendo uma análise topológica da dinâmica do sistema visando estudar a previsibilidade do atrator caótico obtido.

## 4.1 Introdução

O interesse de aplicar a teoria do caos em sistemas de dinâmica caótica tumoral baseia-se na capacidade do caos em dar lugar a uma estrutura reconhecível, repetida em diferentes escalas, como os fractais. As propriedades topológicas e dinâmicas do sistema podem ser estudadas para determinar medidas importantes e práticas no estudo do caos, como a previsibilidade. O artigo [4] tem como base o artigo [10], em que Itik e Banks mostram, aplicando o teorema de Shilnikov, que o sistema (2) tem conexões de trajetórias semelhantes às do teorema. Isto sugere que o sistema dinâmico contém ferraduras de Smale, um indicativo para o caos.

Neste estudo é feita uma análise topológica através da teoria de dinâmica simbólica, calculando a entropia topológica, o expoente de Lyapunov, a dimensão fractal e a previsibilidade da dinâmica.

O modelo matemático estudado é o mesmo apresentado no capítulo 3, sistema (2), com os mesmos valores de parâmetros fixados, exceto para os parâmetros  $\alpha_{23}$ , taxa de inativação das células efetoras pelas células tumorais, e  $\alpha_{32}$ , taxa de inativação das células tumorais pelas células efetoras, que serão variados para o estudo.

## 4.2 Propriedades topológicas e dinâmicas

Nesta seção o estudo é feito sobre uma família de mapas iterados unidimensionais, que foram identificados estudando as propriedades intrínsecas da dinâmica. Estes mapas são usados para calcular a entropia topológica e caracterizar órbitas especiais no espaço de parâmetros em termos da teoria da dinâmica simbólica. Também são calculados os expoentes de Lyapunov, a medida da dimensão fractal dos conjuntos caóticos (dimensão de Kaplan-Yorke) e a previsibilidade. Todos esses cálculos são feitos sob a variação dos parâmetros  $\alpha_{23}$  e  $\alpha_{32}$ , mostrando qual a influência das taxas de inativação entre as células tumorais e as células efetoras do sistema imune.

### 4.2.1 Dinâmica Simbólica e Entropia Topológica

Lembrando a teoria descrita na seção 2.4, podemos estudar a dinâmica do atrator estranho construindo um mapa unidimensional que reproduz o comportamento da dinâmica temporal das células tumorais,  $z$ , correspondendo a seus sucessivos máximos locais. O mapa obtido toma a forma de um mapa logístico, com um único ponto crítico  $c$ , no intervalo  $I = [a, b]$ . Essa análise é importante, pois através dela podemos calcular a entropia topológica, que é uma invariante numérica relacionada com o crescimento exponencial da órbita, que aparece como uma medida do montante para o caos. Façamos agora algumas considerações para um futuro cálculo da entropia topológica.

Seja o mapa unimodal  $f$  e o intervalo  $I$  subdividido em  $I_L = [a, c)$ ,  $I_c = c$  e  $I_R = (c, b]$ , onde  $c$  é o ponto crítico de  $f$ . Temos que  $f$  é crescente para  $x \in I_L$  e decrescente para  $x \in I_R$ . Chamamos de *dobra* de  $f$  cada intervalo máximo onde o mapa  $f$  é estritamente crescente ou decrescente. O número total de dobras distintas é chamado *número de dobra de  $f$*  e é usualmente denotado por  $l = l(f)$ . Os subintervalos esquerdo e direito são nomeados pelas letras  $L$  e  $R$ , respectivamente, e o conjunto  $I_c$ , denotado por  $C$ . A sequência simbólica começando a partir de  $f(c)$  atua com um importante papel na dinâmica simbólica de mapas unidimensionais e é chamada *sequência Kneading*. A órbita  $O(c)$  do ponto crítico de  $f$ , obtida pela iteração do mapa, é dada por  $O(c) = \{x_i | x_i = f^i(c), i \in \mathbb{N}\}$ .

Para esta órbita numérica, obtemos uma sequência simbólica (órbita simbólica)

$$S = S_1 S_2 S_3 \dots, \quad \text{onde} \quad \begin{cases} S_j = L & \text{se } f^j(x) < c \\ S_j = C & \text{se } f^j(x) = c \\ S_j = R & \text{se } f^j(x) > c, \end{cases}$$

que caracteriza a dinâmica. Quando  $O(c)$  é uma órbita  $k$ -periódica ( $f^k(c) = c$ ), obtemos uma sequência de símbolos que podem ser caracterizados por um bloco de comprimento  $k$ , a sequência Kneading  $S^{(k)} = S_1 S_2 \dots S_{k-1} C$ . Assim, a órbita  $O(c)$  determina uma partição  $P^{(k-1)}$  do intervalo invariante  $I = [f^2(c), f(c)] = [x_2, x_1]$  em um número finito de subintervalos nomeados por  $I_1, I_2, \dots, I_{k-1}$ . Esta partição é associada a uma matriz de transição  $M = [a_{ij}]$  de dimensão  $(k-1) \times (k-1)$ , onde as linhas e colunas são compostas pelos subscritos dos subintervalos e os elementos da matriz são definidos como  $a_{ij} = 1$  se  $I_j \subset f(I_i)$  e  $a_{ij} = 0$  se  $I_j$  não está contido em  $f(I_i)$ .

Agora, vamos utilizar uma medida fundamental, a entropia topológica, para caracterizar a caoticidade da dinâmica, num problema generalizado. Esta invariante numérica descreve a complexidade exponencial da estrutura da órbita com um único número real não-negativo. A entropia topológica é dada por

$$h_{top}(f) = \log \lambda_{max}(M(f)),$$

onde  $\lambda_{max}(M(f))$  é o raio espectral da matriz de transição  $M(f)$ .

**Exemplo 5.** Considere o mapa unimodal da Figura 27. A órbita simbólica do ponto de mudança  $c$ , determina uma sequência Kneading de período 5, a saber,  $(RLLLC)^\infty$ . Assim, temos a órbita de  $c$  dada por  $O(c) = \{f(c), f^2(c), f^3(c), f^4(c), c\}$  e ordenando os pontos da órbita temos

$$f^2(c) < f^3(c) < f^4(c) < c < f(c).$$

O intervalo obtido entre a iterada  $f^2(c)$  e  $f(c)$  é subdividido pelas iteradas  $f^3(c)$ ,  $f^4(c)$  e  $c$ . Logo, obtemos 4 subintervalos  $I_1 = [f^2(c), f^3(c)]$ ,  $I_2 = [f^3(c), f^4(c)]$ ,  $I_3 = [f^4(c), c]$  e  $I_4 = [c, f(c)]$ . Assim, construímos a matriz de transição

$$M(f) = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix},$$

cujos polinômio característico é

$$p(\lambda) = \lambda^4 - \lambda^3 - \lambda^2 - \lambda - 1.$$

O polinômio possui 2 autovalores reais e um par de autovalores complexos conjugados. O raio espectral da matriz  $M(f)$ , dado pelo maior autovalor em módulo, é  $s(f) = 1.92756$ . Deste modo, calculamos a entropia topológica

$$h_{top}(f) = \log s(f) = \log 1.92756 = 0.65625.$$

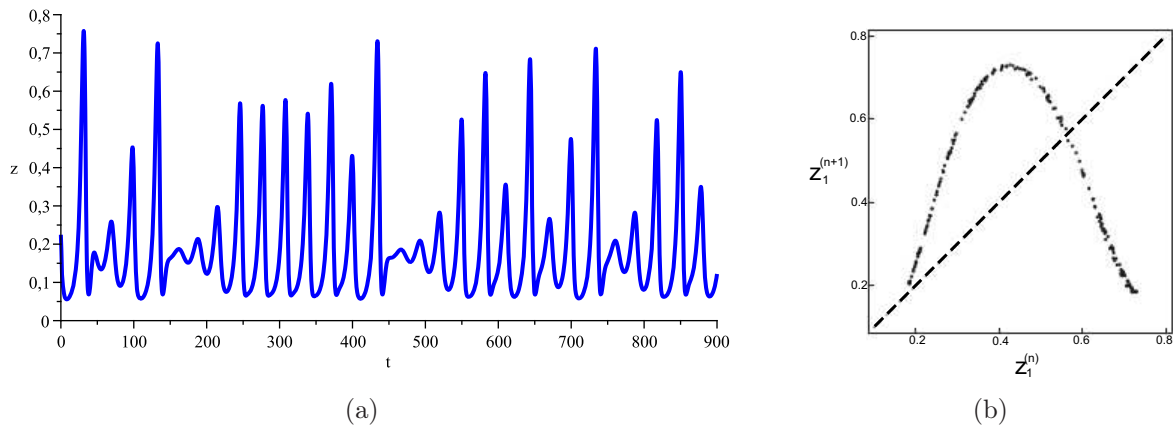


Figura 4.1: Na Figura (a), o gráfico da evolução temporal das células tumorais com  $\alpha_{23} = 0.9435$  e  $\alpha_{32} = 5$ ; em (b), o mapa unimodal iterado, obtido a partir da plotagem dos sucessivos máximos locais da dinâmica de tempo das células tumorais,  $z_1$ , no atrator estranho, com os mesmos valores dos parâmetros em (a). Figura do mapa logístico adaptada do artigo [4].

Para verificar a caoticidade do sistema, calculamos a variação da entropia topológica, tomando os valores dos parâmetros entre  $0.05 \leq \alpha_{32} \leq 10$  e  $0.9 \leq \alpha_{23} \leq 1.5$ , e obtemos a Figura 28.

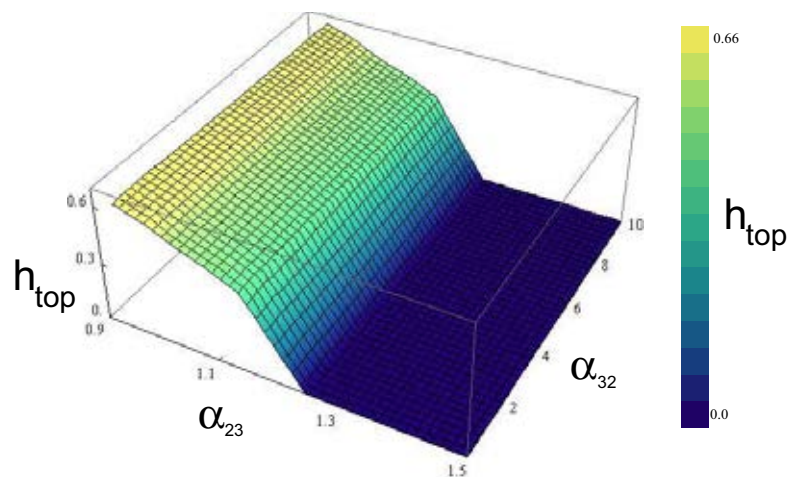


Figura 4.2: Cálculo da entropia topológica em função dos parâmetros  $\alpha_{23}$  e  $\alpha_{32}$ .

Os resultados mostram que a taxa de inativação das células efetoras pelas células tumorais,  $\alpha_{23}$ , tem um profundo e marcante efeito sobre a dinâmica. Para baixos valores de  $\alpha_{23}$ , verifica-se uma entropia topológica forte, ou seja, quanto mais  $\alpha_{23}$  se aproxima de

0.9, mais precisamente no intervalo  $0.9 \leq \alpha_{23} \leq 1.24$ , maiores são os valores da entropia topológica, e conseqüentemente, maior caoticidade do sistema. Assim, altos valores de  $\alpha_{23}$  tendem a estabilizar a dinâmica partindo do caos para a ordem.

Já olhando para a taxa de inativação das células tumorais pelas células efetoras,  $\alpha_{32}$ , verifica-se uma indiferença na influência do parâmetro na variação da entropia topológica. Nota-se um efeito modesto deste parâmetro no comportamento dinâmico do modelo.

Com isso, pontuamos que um comportamento temporal de  $z$  mais regular e organizado ocorre quando as células tumorais são mais agressivas, no sentido que a taxa de inativação das células efetoras pelas células tumorais é alta, e a dinâmica sobre este regime paramétrico é completamente previsível. Seguindo esse caminho, vejamos a seguir a previsibilidade do sistema juntamente com o cálculo dos expoentes de Lyapunov e a dimensão de Kaplan-Yorke.

## 4.2.2 Expoentes e dimensão de Lyapunov e Previsibilidade

Os expoentes de Lyapunov, as entropias e dimensões são diferentes caminhos para caracterizar os atratores caóticos, onde os expoentes de Lyapunov representam propriedades dinâmicas e as dimensões, propriedades geométricas. Uma característica de atratores caóticos é a divergência exponencial de trajetórias próximas tomadas num tempo inicial  $t_0$ , fazendo  $t \rightarrow \infty$ . Tal divergência é indicada pelos expoentes de Lyapunov, onde na presença de um expoente positivo existe a indicação do comportamento caótico.

Tomando  $\alpha_{23}$  como parâmetro de controle e fixando o parâmetro  $\alpha_{32} = 5.0$ , exibimos o diagrama de bifurcação e a variação dos três expoentes de Lyapunov. Podemos notar os três sinais possíveis dos valores para os expoentes de Lyapunov num regime caótico,  $(+, 0, -)$ , e no regime não-caótico, a existência somente de sinais negativos e nulos. Para valores nulos dos expoentes existem janelas periódicas, com a ocorrência de bifurcações no sistema, como a bifurcação de Hopf e a bifurcação “flip”. O diagrama de bifurcação apresenta uma inversa de Feigenbaum (Figura 29), indicando que para valores pequenos de  $\alpha_{23}$  o comportamento é caótico, mas avançando para maiores valores, o sistema é conduzido para a ordem. Escolhendo o expoente de Lyapunov que apresenta valores positivos em sua variação,  $\lambda_1$ , plotamos o gráfico em 3D (Figura 30), variando os parâmetros  $\alpha_{23}$  e  $\alpha_{32}$ . Vemos claramente uma região onde os valores de  $\lambda_1$  são maiores, indicando o comportamento caótico do sistema, e também, notamos pares de valores  $\alpha_{23}$  e  $\alpha_{32}$ , para os quais  $\lambda_1 = 0$ , onde acontece o comportamento periódico.

### Entropia Topológica $\times$ Expoentes de Lyapunov

Tanto a entropia topológica quanto os expoentes de Lyapunov são ferramentas adequadas para a descrição do comportamento caótico de um sistema. Estas duas definições não são equivalentes, mas elas compartilham a mesma natureza: dependência sensível às condições iniciais.

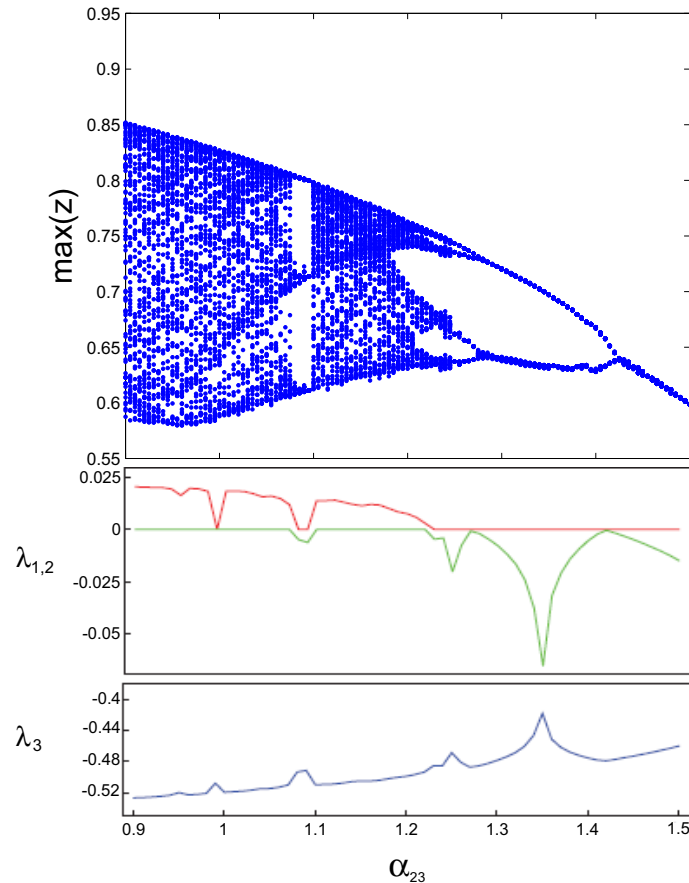


Figura 4.3: Bifurcação inversa de Feigenbaum obtida em função das células tumorais, com a variação do parâmetro de inativação das células tumorais pelas células imunes (valor de  $\alpha_{32}$  fixo em 5). Observa-se, com o crescimento de  $\alpha_{23}$ , que o cenário evolui para a ordem. Embaixo, segue o gráfico dos expoentes de Lyapunov, onde  $\lambda_1$ , em vermelho, é o indicador do caos. Figura dos Expoentes de Lyapunov adaptada do artigo [4].

Observando as figuras 28 e 30, notamos uma discrepância em certas janelas periódicas. Dentro destes regimes periódicos, a entropia topológica diverge do máximo expoente de Lyapunov, que tem um rápido decrescimento para zero. Os resultados numéricos apresentados na literatura indicam que qualquer mapa que é estritamente hiperbólico (mapa para o qual o valor absoluto da primeira derivada é em toda parte maior que 1), apresenta rápida convergência das entropias topológicas e métricas para o máximo expoente de Lyapunov. Mas, mapas do tipo logístico, como o em questão, por possuir em sua dinâmica básica singularidades em sua distribuição assintótica, apresentam divergência entre as ferramentas de medida do caos.

### Dimensão de Kaplan-Yorke

A dimensão de Kaplan-Yorke, também conhecida como dimensão de Lyapunov, tem ligação direta com os expoentes de Lyapunov. Sua construção é dada da seguinte maneira.

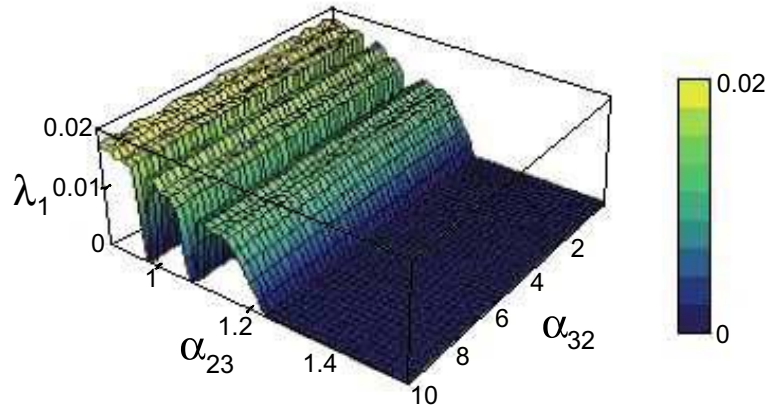


Figura 4.4: Valores do expoente de Lyapunov  $\lambda_1$  em função dos parâmetros  $\alpha_{23}$  e  $\alpha_{32}$ . Figura adaptada do artigo [4].

Sejam  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_n$  os expoentes de Lyapunov de um atrator de um sistema dinâmico de tempo contínuo. Seja  $k$  o maior inteiro tal que  $\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_k \geq 0$ . A dimensão de Kaplan-Yorke é dada por

$$D_L = k + \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_k}{|\lambda_{k+1}|}.$$

Se não existe tal  $k$  nas condições descritas, então é o caso de um ponto de equilíbrio hiperbólico estável, e  $D_L = 0$ . Se o atrator é caótico, a dimensão é sempre um valor não inteiro. A dimensão de Kaplan-Yorke ilustra a relação entre a dinâmica e a geometria do atrator.

### Previsibilidade

O máximo expoente de Lyapunov,  $\lambda_1$ , nos dá uma primeira quantidade de informação sobre quão rápido perdemos a habilidade de prever a evolução do sistema. Tendo isto em vista, fazendo-se a soma de todos os expoentes positivos de Lyapunov, obtemos a estimativa de uma quantidade física, chamada entropia de Kolmogorov-Sinai,  $h_{KS} = \sum_{\lambda_i > 0} \lambda_i$ . Esta nova entropia mede a taxa de crescimento do erro e informação de um sistema dinâmico e é relevante para a caracterização da previsibilidade. Dinamicamente, a previsibilidade é dada pela inversa da entropia de Kolmogorov-Sinai, ou seja,  $1/h_{KS}$ . A previsibilidade denota uma escala de tempo sobre a qual previsões podem ser possíveis. Para altos valores de  $h_{KS}$ , temos baixos valores de previsibilidade, isto é, quanto mais caótico, menos previsível. Na Figura 31, notamos que o sistema é mais previsível para altos valores da taxa de inativação das células efetoras pelas células tumorais,  $\alpha_{23}$ .

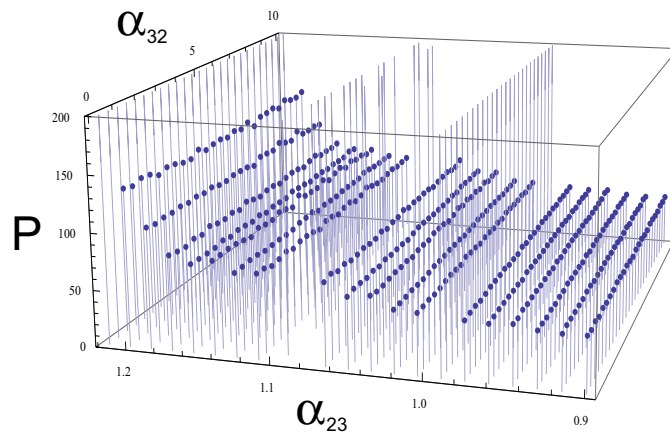


Figura 4.5: Cálculo da previsibilidade  $P$  em função dos parâmetros  $\alpha_{23}$  e  $\alpha_{32}$ .

### 4.3 Considerações acerca deste estudo

Neste estudo evidencia-se que a dinâmica é particularmente sensível à variação da taxa de inativação das células efetoras pelas células tumorais, dada pelo parâmetro  $\alpha_{23}$ , tendo um importante efeito sobre a dinâmica global do sistema. Neste sentido, os resultados teóricos assinalam a ideia estabelecida que a imunossupressão tumor-induzida no câncer tem forte implicação no crescimento, expansão e diferenciação das células tronco do câncer. Aumentando os valores deste parâmetro a tendência é estabilizar a dinâmica, induzindo baixa complexidade para o modelo, também aumentando a previsibilidade e enfraquecendo o caos. Já o parâmetro  $\alpha_{32}$ , exerce um mínimo efeito sobre comportamento da dinâmica.

O comportamento caótico, que é caracterizado pela entropia topológica, ocorre para baixos valores de  $\alpha_{23}$ , significando que no estado caótico, as células tumorais não são particularmente agressivas sobre as células efetoras. Este resultado particular sugere que a possível manipulação deste parâmetro, do ponto de vista médico, poderia ter um importante papel no destino das populações de células tumorais. Como é mostrado no modelo, se as células tumorais exercem uma forte inativação sobre as células efetoras, alguns importantes fenômenos ocorrem. Por exemplo, o mínimo local das populações celulares de tumor dentro do atrator aumenta seus valores, e o caos forte dá lugar a um caos fraco, com movimentos quase-periódicos ou periódicos. Devido a isso, medicamentos que diminuem a taxa de inativação das células efetoras pelas células tumorais poderiam envolver células tumorais, que em alguns momentos teriam baixos valores em sua população devido a fortes flutuações, sendo muito mais sensíveis ao efeito de outras fontes de variação, tal como o ruído demográfico.

---

## Referências Bibliográficas

- [1] BAZYKIN, A. D. *Nonlinear Dynamics of Interacting Populations*, World Scientific Publishing, 1998.
- [2] BAJZER, Z., MARUSIC, M., VUK-PAVLOVIC, S. Conceptual frameworks for mathematical modeling of tumor growth dynamics, *Mathl. Comput. Modelling*, (1996), Vol. 23, No. 6, pp. 31-46.
- [3] BOYCE, W. E., e DIPRIMA, R. *Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno*, Sétima edição, LTC, Rio de Janeiro, 2002.
- [4] DUARTE, J., RODRIGUES, C., SARNANYÉS, J. Topological complexity and predictability in the dynamics of a tumor growth model with Shilnikov's chaos, *Int. J. Bifurcation and Chaos*, Vol. 23, No. 7 (2013), 1350124.
- [5] DEVANEY, R. L. *An Introduction to Chaotic Dynamical Systems*, Segunda edição, Westview Press, EUA, 2003.
- [6] EL-GOHARY, A., ALWASEL, I. A. The chaos and optimal control of cancer model with complete unknown parameters *Chaos, Solutions and Fractals* 42, (2009), 2865-2874.
- [7] FIEDLER-FERRARA, N., e PRADO, C. P. C. *Caos, uma introdução*. Editora Edgard Blücher LTDA, São Paulo, 1995.
- [8] GALINDO, M. C., Comportamento Caótico em Sistemas Dinâmicos e Aplicação no Estudo da Evolução de Tumores de Câncer, Universidade Estadual Paulista, Presidente Prudente, 2012, Dissertação de mestrado.
- [9] INCA. *Estimativa 20...: incidência de câncer no Brasil*. INCA, Rio de Janeiro, 2...
- [10] ITIK, M., BANKS, S. P. Chaos in a three-dimensional cancer model, *Int. J. Bifurcation and Chaos*, Vol. 20, 71-79, (2010).
- [11] KUZNETSOV, Y. A. *Elements of Applied Bifurcation Theory*, Springer Verlag, New York, 2004.

- 
- [12] LETELIER, C.; DENIS, F.; AGUIRRE, L. A. What can be learned from a chaotic cancer model?, *Journal of Theoretical Biology*, (2013), 322 7–16
- [13] MANCERA, P. F. A., RODRIGUES, D. S. *Quimioterapia: Uma Introdução. Notas em Matemática Aplicada*, SBMAC, São Carlos, 2011, 58.
- [14] MONTEIRO, L. H. A. *Sistemas dinâmicos*. Livraria da Física, São Paulo, 2006.
- [15] MUC-WIERZGON, M., NOWAKOWSKA-ZAJDEL, E., KOKOT, T., SOSADA, K., ZUBELEWICZ, B., WIERZGON, J., CICHOCKA, M., FATYGA, E., BRODZIAK, A. On the holistic approach in cancer biology: Tumor necrosis factor, colon cancer cells, chaos theory and complexity, *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, (2004), 18(3-4):261-7.
- [16] PIOTROWSKA, M. J., FORYS, U. Analysis of the Hopf bifurcation for the family of angiogenesis models *J. Math. Anal. Appl.*, (2011), 382 180-203.
- [17] RADUNSKAYA, A., DE PILLIS, L. G. The Dynamics of an Optimally Controlled Tumor Model: A Case Study, *Math. Comput. Modelling* 37, 1221-1244, 2003.
- [18] SCHREIBER, D. S. *Anti cancro - Uma nova maneira de viver*. Editora Lua de Papel, Portugal, 2012.
- [19] SHILNIKOV, L. P., SHILNIVOK, A. L., TURAEV, D. V., CHUA, L. O. *Methods of Qualitative Theory in Nonlinear Dynamics*, Part II. World Scientific, EUA, page 438, 2001.
- [20] TORRICOS, R. O. M. *Caos Homoclínico no Espaço dos Parâmetros*, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004, Dissertação de doutorado.
- [21] VERRI, J. A. *Estabilidade Global e Bifurcação de Hopf em um Modelo de HIV baseado em Sistemas do Tipo Lotka-Volterra*, Universidade Estadual Paulista, Presidente Prudente, 2013, Dissertação de mestrado.

## Cálculo do Primeiro Coeficiente de Lyapunov (sistema (3))

Considere o sistema  $n$ -dimensional

$$\dot{x} = F(x, \alpha), \quad x \in \mathbb{R}^n, \alpha \in \mathbb{R}, \quad (\text{E.1})$$

onde  $n > 2$ . Em Kuznetsov cite, podemos ver o algoritmo para o cálculo do primeiro coeficiente de Lyapunov. Abaixo, segue o resumo de como proceder para sua obtenção:

**1º Passo:** Encontre o valor crítico do parâmetro  $\alpha_0$  para o qual o sistema (1) possui um equilíbrio  $x_0$  com autovalores  $\lambda_{1,2} = \pm i\omega_0$ ,  $\omega_0 > 0$ , sendo que os outros autovalores não são imaginários puros. Para  $n = 3$ , encontramos este valor crítico resolvendo o sistema

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

onde a matriz  $M$  é dada por

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

sendo que  $a_{jk}$  são os elementos de  $F_x(x, \alpha)$ . Assim, temos que os autovalores  $\lambda_{1,2}$  de  $A = F_x(x, \alpha_0)$ , com  $\lambda_1 + \lambda_2 = 0$ , são valores puramente imaginários, e  $\lambda_3 \neq 0$ .

2º **Passo:** Calcule os autovetores complexos  $q, p \in \mathbb{C}^n$ , tais que

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

em que,  $A = F_x(x, \alpha_0)$  e  $\langle p, q \rangle = \sum_{k=1}^n \bar{p}_k p_k$ .

3º **Passo:** Encontre  $s \in \mathbb{R}^n$  e  $r \in \mathbb{C}^n$ , tais que

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

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

$$B_i(q, p) = \sum_{j,k=1,\dots,n} \left. \frac{\partial^2 F_i(x, \alpha_0)}{\partial x_j \partial x_k} \right|_{x=x_0} q_j p_k,$$

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

4º **Passo:** Calcule

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

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

$$C_i(q, p, r) = \sum_{j,k,\ell=1,\dots,n} \left. \frac{\partial^3 F_i(x, \alpha_0)}{\partial x_j \partial x_k \partial x_\ell} \right|_{x=x_0} q_j p_k r_\ell,$$

para  $i = 1, \dots, n$

Logo, para o sistema (3) temos a seguinte sequência de comandos:

```
#Nos cálculos seguintes os parâmetros \rho_1, \rho_2 e \delta_2
serão substituídos por p[1], p[2] e d[2], respectivamente.

#Primeiro Coeficiente de Lyanunov calculado para o valor crítico
p[1]=0.382459984.
restart:
a[13] := 1.5; p[2] := 4.5; a[23] := 0.2; d[2] := 0.5; a[32] := 2.5;

with(linalg): readlib(mtaylor): readlib(coeftayl):

#Sistema em função de p[1]:
```

```

F[1] := p[1]*x[1]*(1-x[1])-a[13]*x[1]*x[3];
F[2] := p[2]*x[2]*x[3]/(1+x[3])-a[23]*x[2]*x[3]-d[2]*x[2];
F[3] := x[3]*(1-x[3])-x[1]*x[3]-a[32]*x[2]*x[3];

#Matriz Jacobiana do sistema:
A := jacobian([F[1], F[2], F[3]], [x[1], x[2], x[3]]);
B := transpose(A);

#Matrizes Hessianas:
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]]);

#Matriz M:
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]]);

#Encontrando os pontos de equilíbrio do sistema e escolhendo o
ponto em que o valor do parâmetro p[1]=0.382459984:
sol := solve({F[1] = 0, F[2] = 0, F[3] = 0, det(M) = 0},
{p[1], x[1], x[2], x[3]});
assign(sol[8]);

#Autovetores:
ev := eigenvects(map(eval, A), 'radical');
q := ev[3][3][1];
q1 := map(conjugate, q);
ev := eigenvects(map(eval, B), 'radical');
P := ev[2][3][1];
P1 := map(conjugate, P);

#Normalizando os autovetores:
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(.3140224177*(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(q1), '&*(H[1], r))),
evalm('&*(transpose(q1), '&*(H[2], r))),
evalm('&*(transpose(q1), '&*(H[3], r))]);

```

#Função trilinear:

```

A300 := diff(F[1], x[1], x[1], x[1]);
A210 := diff(diff(F[1], x[1], x[1]), x[2]);
A201 := diff(diff(F[1], x[1], x[1]), x[3]);
A120 := diff(diff(F[1], x[2], x[2]), x[1]);
A111 := diff(diff(diff(F[1], x[3]), x[2]), x[1]);
A102 := diff(diff(F[1], x[3], x[3]), x[1]);
A030 := diff(F[1], x[2], x[2], x[2]);
A021 := diff(diff(F[1], x[2], x[2]), x[3]);
A012 := diff(diff(F[1], x[3], x[3]), x[2]);
A003 := diff(F[1], x[3], x[3], x[3]);

B300 := diff(F[2], x[1], x[1], x[1]);
B210 := diff(diff(F[2], x[1], x[1]), x[2]);
B201 := diff(diff(F[2], x[1], x[1]), x[3]);
B120 := diff(diff(F[2], x[2], x[2]), x[1]);
B111 := diff(diff(diff(F[2], x[3]), x[2]), x[1]);
B102 := diff(diff(F[2], x[3], x[3]), x[1]);
B030 := diff(F[2], x[2], x[2], x[2]);
B021 := diff(diff(F[2], x[2], x[2]), x[3]);
B012 := diff(diff(F[2], x[3], x[3]), x[2]);
B003 := diff(F[2], x[3], x[3], x[3]);

C300 := diff(F[3], x[1], x[1], x[1]);
C210 := diff(diff(F[3], x[1], x[1]), x[2]);
C201 := diff(diff(F[3], x[1], x[1]), x[3]);

```

---

```

C120 := diff(diff(F[3], x[2], x[2]), x[1]);
C111 := diff(diff(diff(F[3], x[3]), x[2]), x[1]);
C102 := diff(diff(F[3], x[3], x[3]), x[1]);
C030 := diff(F[3], x[2], x[2], x[2]);
C021 := diff(diff(F[3], x[2], x[2]), x[3]);
C012 := diff(diff(F[3], x[3], x[3]), x[2]);
C003 := diff(F[3], x[3], x[3], x[3]);

C[1] := A300*q[1]^3+3*A210*q[1]^2*q1[1]+3*A201*q[1]^2*q1[1]+
3*A120*q[1]*(q[1]^2)+(6*A111*q[1]*q[1])*q1[1]+3*A102*q[1]*q1[1]^2+
A030*q[1]^3+3*A021*q[1]^2*q1[1]+3*A012*q[1]*q1[1]^2+A003*q1[1]^3;

C[2] := B300*q[2]^3+3*B210*q[2]^2*q1[2]+3*B201*q[2]^2*q1[2]+
3*B120*q[2]*(q[2]^2)+(6*B111*q[2]*q[2])*q1[2]+3*B102*q[2]*q1[2]^2+
B030*q[2]^3+3*B021*q[2]^2*q1[2]+3*B012*q[2]*q1[2]^2+B003*q1[2]^3;

C[3] := C300*q[3]^3+3*C210*q[3]^2*q1[3]+3*C201*q[3]^2*q1[3]+
3*C120*q[3]*(q[3]^2)+(6*C111*q[3]*q[3])*q1[3]+3*C102*q[3]*q1[3]^2+
C030*q[3]^3+3*C021*q[3]^2*q1[3]+3*C012*q[3]*q1[3]^2+C003*q1[3]^3;
C := vector(3, [C[1], C[2], C[3]]);

#Como as derivadas de terceira ordem não são todas nulas é preciso
considerar o vetor C(q,q,q1):
#Assim, o primeiro Coeficiente de Lyapunov é dado pela expressão:

l[0] := simplify(evalc(Re(evalm('&*' (transpose(p1), C))
-2*evalm('&*' (transpose(p1), f))+
evalm('&*' (transpose(p1), g)))/(2*.3140224177)));

```