

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA - UDESC
CENTRO DE CIÊNCIAS TECNOLÓGICAS - CCT
DEPARTAMENTO DE FÍSICA - DFIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA - PPGF

CRISTIANE STEGEMANN

**ESTUDO DA DINÂMICA EM UM MODELO TRIDIMENSIONAL DE
CRESCIMENTO DE TUMORES**

Joinville, SC

2012

CRISTIANE STEGEMANN

**ESTUDO DA DINÂMICA EM UM MODELO TRIDIMENSIONAL DE
CRESCIMENTO DE TUMORES**

Dissertação apresentada para obtenção do título
de mestre em Física da Universidade do Estado
de Santa Catarina, Centro de Ciências Tecnoló-
gicas - CCT.

Orientador: Paulo Cesar Rech

Joinville, SC

2012

**“ESTUDO DA DINÂMICA EM UM MODELO TRIDIMENSIONAL
DE CRESCIMENTO DE TUMORES”**

por

CRISTIANE STEGEMANN

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de

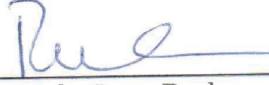
MESTRE EM FÍSICA

área de concentração em “Física”, e aprovada em sua forma final pelo

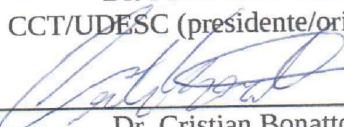
**CURSO DE MESTRADO ACADÊMICO EM FÍSICA
CENTRO DE CIÊNCIAS TECNOLÓGICAS DA
UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA.**

Banca Examinadora:

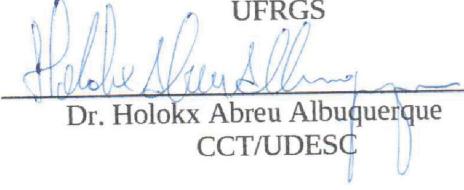
Joinville, 24 de julho de 2012.


Dr. Paulo Cesar Rech

CCT/UDESC (presidente/orientador)


Dr. Cristian Bonatto

UFRGS


Dr. Holokx Abreu Albuquerque

CCT/UDESC

Dr. Marcus Werner Beims
UFPR (suplente)

FICHA CATALOGRÁFICA

S958e

Stegemann, Cristiane.

Estudo da dinâmica em um modelo tridimensional de crescimento de tumores / Cristiane Stegemann;

Orientador: Paulo Cesar Rech - Joinville-SC, 2012

48 f.: il ; 30cm

Incluem referências.

Dissertação (mestrado) - Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Ciências Tecnológicas, Mestrado em Física, Joinville, 2012.

1. Modelo tridimensional de crescimento de tumores.
2. Diagrama de Bifurcação. 3. Espaço de Parâmetros.
- I. Rech, Paulo C.

CDD 531.1

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por me conduzir, além de me proporcionar a possibilidade e a segurança de poder estudar.

Agradeço aos meus pais, pelo amor, carinho, apoio, e confiança depositados em mim durante toda a minha trajetória acadêmica, assim como a todos os meus familiares que, de alguma forma, contribuíram para realização deste trabalho.

Ao Alan, pelo imenso carinho, paciência, suporte e por acreditar em minha capacidade em todos os momentos.

Ao meu orientador, professor Paulo Cesar Rech, por toda ajuda e conhecimento que me transmitiu, durante o período de realização do mestrado e também de iniciação científica.

A todos os professores que de forma, direta ou indireta, participaram da minha formação, de modo especial ao professor Holokx Abreu Alburquerque, que também foi meu orientador de iniciação científica, e aos integrantes do Grupo de Dinâmica Não Linear.

Ao pessoal do grupo de jovens da comunidade São Paulo pelos momentos de comunhão com Deus e também de descontração.

A todos os meus amigos e colegas de mestrado pela ajuda, parceria, e claro, bom humor.

Às agências financeiras do programa de mestrado, Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina - FAPESC, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, e também ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq.

RESUMO

STEGEMANN, Cristiane. **Estudo da dinâmica em um modelo tridimensional de crescimento de tumores.** 2012. 48f. Dissertação (Mestrado em Física - Área: Dinâmica Não Linear) - Universidade do Estado de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Física, Joinville, 2012.

Um dos modelos de crescimento de tumores é formado por um sistema dinâmico tridimensional a tempo contínuo, modelado por um conjunto de três equações diferenciais ordinárias de primeira ordem autônomas. Modelos matemáticos para crescimento de tumores são utilizados como mecanismos para entender melhor esta doença, encontrar padrões para sua identificação através de simulações da distribuição espacial de tumores, ou mesmo análises de interações de populações celulares com o intuito de predizer seu comportamento futuro. Neste trabalho, serão apresentados alguns sistemas que modelam crescimento populacional, o que fundamentará a escolha das equações de crescimento de tumores que, posteriormente, serão utilizadas nas simulações computacionais. Do ponto de vista analítico, pode-se determinar todos os pontos de equilíbrio do sistema e, para um deles, estudar sua estabilidade. Para esta última tarefa, serão utilizados os autovalores da matriz Jacobiana. Os resultados numéricos foram obtidos via estudo de espaços de parâmetros e diagramas de bifurcação. Os espaços de parâmetros são construídos a partir da variação de um par de parâmetros e do cálculo de uma terceira grandeza, que neste trabalho, serão o período e o expoente de Lyapunov. Tais resultados indicam a existência de regiões específicas no espaço de parâmetros em que a estruturas periódicas são arranjadas em uma cascata de bifurcação por adição de período. Será mostrado que, na região mais interna das estruturas periódicas, é possível visualizar a linha de superestabilidade. Por fim, para determinados valores dos parâmetros, as estruturas periódicas se apresentam dispostas em espiral, embora nenhuma lei de formação tenha sido encontrada.

Palavras-chave: Modelo tridimensional de crescimento de câncer. Diagrama de bifurcação. Espaço de Parâmetros.

ABSTRACT

STEGEMANN, Cristiane. **Study of dynamics of an three-dimensional tumor growth.** 2012. 48f. Dissertation (Mestrado em Física - Área: Dinâmica Não Linear) - Universidade do Estado de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Física, Joinville, 2012.

One of the tumor growth model is formed by a three-dimensional continuous-time dynamical system, modeled by a set of three autonomous, first-order ordinary differential equations. Mathematical models for tumor growth are used as mechanisms to better understand this disease, find patterns for identification through simulations of the spatial distribution of tumors, or even analysis of interactions of cell populations in order to predict their future behavior. In this work, we introduce some systems that model population growth, which substantiate the choice of the equations of growth of tumors that will later be used in computer simulations. From the analytical point of view, one can determine all equilibrium points of the system and for one of them to study its stability. For to the latter task, we will use the eigenvalues of the Jacobian matrix. The numerical results were obtained by the study of parameter spaces and bifurcation diagrams. The parameter spaces were constructed from the change in a couple of parameters and by calculating a third magnitude, which in this work will be the period and the Lyapunov exponent. These results indicate the existence of specific regions in the parameter space where periodic structures were arranged in a period-adding bifurcation cascade. It is shown that, in the innermost region of the periodic structures, it is possible to visualize the superstable line. Finally, for certain parameter values, the periodic structures are presented spirally arranged, although no law of formation has been found.

Key words: Three-dimensional tumor growth model. Bifurcation diagram. Parameter-space.

Sumário

1	Introdução	10
2	Modelos para crescimento de tumores	13
2.1	Introdução	13
2.2	Modelo tridimensional de crescimento de tumores	15
2.3	O modelo matemático adimensionalizado	18
3	Fundamentação Teórica	20
3.1	Pontos de equilíbrio e estabilidade	20
3.2	Atratores	22
3.3	Dependência sensível às condições iniciais	24
3.4	Espaços de parâmetros para o expoente de Lyapunov	25
3.5	Espaços de parâmetros para períodos	28
3.6	Diagrama de bifurcação	28
4	Resultados	30
4.1	Análise dinâmica para os parâmetros $e \times d$	31
4.2	Análise dinâmica para os parâmetros $g \times d$	35
4.3	Análise dinâmica para os parâmetros $f \times c$	38
4.4	Análise dinâmica para os parâmetros $g \times c$	39
5	Conclusões	44

Capítulo 1

Introdução

Um sistema pode ser definido, de maneira geral, como um conjunto de objetos agrupados por uma interação ou interdependência, de modo que existam relações de causa e efeito nos fenômenos que ocorrem com os elementos deste conjunto [1]. Um sistema dinâmico determinístico, por sua vez, consiste em um conjunto de estados possíveis com uma regra que determina o estado atual em termos dos estados passados [2]. Desta forma, podemos dizer que dinâmica não linear é o estudo de sistemas dinâmicos que são descritos por equações diferenciais não lineares ou por equações de diferenças.

O tempo em um sistema dinâmico pode ter uma variação contínua, ou então assumir somente valores discretos inteiros. Um exemplo de um sistema dinâmico em que o tempo t é uma variável contínua, também chamado de fluxo, é um sistema N -dimensional dado por

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx^{(1)}}{dt} = F_1(x^{(1)}, x^{(2)}, \dots, x^{(N)}) \\ \frac{dx^{(2)}}{dt} = F_2(x^{(1)}, x^{(2)}, \dots, x^{(N)}) \\ \vdots \\ \frac{dx^{(N)}}{dt} = F_N(x^{(1)}, x^{(2)}, \dots, x^{(N)}) \end{array} \right.$$

Um sistema discreto, conhecido também como mapa, pode ser escrito como

$$\left\{ \begin{array}{l} x_{t+1}^{(1)} = M_1(x_t^{(1)}, x_t^{(2)}, \dots, x_t^{(N)}) \\ x_{t+1}^{(2)} = M_2(x_t^{(1)}, x_t^{(2)}, \dots, x_t^{(N)}) \\ \vdots \\ x_{t+1}^{(N)} = M_N(x_t^{(1)}, x_t^{(2)}, \dots, x_t^{(N)}) \end{array} \right.$$

neste caso o tempo assume valores discreto ($t = 0, 1, 2, \dots$). Dado um estado inicial $(x_0^{(1)}, x_0^{(2)}, \dots, x_0^{(N)})$, obtemos o estado em $t = 1$ por fazer $\vec{x}_1 = \vec{M}(\vec{x}_0)$, agora escrito na forma vetorial. Tendo determinado \vec{x}_1 podemos determinar \vec{x}_2 e assim sucessivamente.

O estudo de sistemas dinâmicos teve início no final do século XIX, quando o matemático francês Henri Poincaré estudou o problema de três corpos sob interação gravitacional mútua e descobriu que os métodos utilizados para tratar o problema não forneciam soluções regulares e periódicas, as quais se imaginavam existir. O que Poincaré descobriu foi que o comportamento geral de um corpo sob a influência gravitacional de outros dois muito mais pesados, por exemplo um asteroide entre o campo gravitacional do Sol e de Júpiter, era irregular, e essencialmente imprevisível, pois quaisquer duas órbitas com condições iniciais arbitrariamente próximas resultavam, no futuro, em órbitas muito diferentes [3]. Este foi um dos primeiros trabalhos na área de dinâmica não linear que conhecemos atualmente. Desde aquela época até os anos cinqüenta não houveram estudos significativos em sistemas com equações diferenciais que não possuíssem soluções analíticas, até porque as equações utilizadas para modelar alguns sistemas em questão eram muito complexas e os recursos computacionais escassos.

Nos anos sessenta o matemático Edward Norton Lorenz tornou-se professor de ciências atmosféricas no Massachusetts Institute of Technology (MIT), e após trabalhar na Segunda Guerra Mundial como meteorologista, resolveu continuar nesta área, estudando a previsão do tempo. Utilizando um computador e um sistema de equações diferenciais que modelavam os processos de circulação de ar na atmosfera, condução de calor e conservação de massa, ele conseguiu soluções aproximadas e percebeu o mesmo fenômeno de divergência de soluções quando estas estavam inicialmente muito próximas [4], que Poincaré já havia descoberto. Este fenômeno é atualmente conhecido como "dependência sensível nas condições iniciais", condição

necessária para apresentação de comportamento caótico.

O conhecimento acerca de sistemas dinâmicos torna-se bastante interessante por envolver o estudo da evolução temporal de grandezas das quais um sistema é composto. Também se faz útil no desenvolvimento de sistemas que ainda estão em planejamento de construção com a finalidade de otimizar testes em protótipos, reduzindo assim tempo e custo destes, com a utilização de simulações numéricas. Hoje em dia sabemos que o comportamento caótico é observado nas mais variadas áreas como no sistema solar, em meteorologia, na evolução de populações, no escoamento de fluidos, reações químicas e economia, só para citar algumas.

Neste trabalho, serão empregadas técnicas de construção de espaços de parâmetros para o estudo de um conjunto de três equações diferenciais autônomas, não lineares e de primeira ordem, que modelam a dinâmica de crescimento de tumores. No Capítulo 2 este modelo de crescimento de tumores, será estudado com mais detalhes, assim como os trabalhos que fundamentam a escolha das equações, bem como seu processo de adimensionalização. No Capítulo 3 primeiramente será feito um estudo acerca dos pontos de equilíbrio e da estabilidade do sistema, e posteriormente, serão apresentadas todas as ferramentas de análise dinâmica que posteriormente serão empregadas na apresentação dos resultados numéricos obtidos. No Capítulo 4 serão apresentados os resultados numéricos obtidos, e por fim, no Capítulo 5 as conclusões gerais do trabalho.

Capítulo 2

Modelos para crescimento de tumores

Neste capítulo será feita uma pequena abordagem sobre uma patologia conhecida como câncer e o que está sendo feito em termos de modelagem matemática para estudo desta doença. Posteriormente serão apresentados alguns modelos matemáticos de interação entre populações que fundamentam o desenvolvimento do sistema do qual partiremos nosso estudo, sendo que estas equações serão adimensionalizadas e posteriormente irão configurar o conjunto de equações diferenciais autônomas e de primeira ordem a partir do qual serão feitos todos os estudos dinâmicos deste trabalho.

2.1 Introdução

Modelos matemáticos para crescimento tumoral têm sido amplamente estudados com o objetivo de entender melhor os mecanismos da doença e padrões para identificação [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Segundo o Instituto Nacional de Câncer, o INCA [11], o termo câncer refere-se a um conjunto de mais de cem doenças que tem uma característica em comum, que é o fato de suas células terem uma série de peculiaridades, sendo a principal delas, a multiplicação celular descontrolada devido a uma alteração no material genético de células somáticas. As células somáticas são todas as células que se reproduzem, ou seja, no corpo humano, apenas os óvulos e espermatozoides não fazem parte deste grupo.

Quando o sistema imunológico não consegue identificar ou eliminar esta anomalia, formam-se os tumores, que podem ser benignos ou malignos. Os tumores benignos correspondem a um conjunto de células cancerosas que pararam de multiplicar-se, ou multiplicam-se

lentamente sem causar grandes problemas físicos depois de determinado período. Os tumores malignos apresentam proliferação descontrolada, supressão de morte celular e, depois de passar por uma fase de maturação, algumas células adquirem a capacidade de se desprender do tumor e migrar para outros órgãos, principalmente através dos sistemas circulatório e linfático, o que é clinicamente conhecido como metástase. O maior problema do câncer é que as células, que são responsáveis por realizar determinadas funções, em virtude da alteração de seu material genético, acabam ficando ineficientes, comprometendo, a princípio, a parte anatômica em que encontram-se, o que indiretamente compromete o funcionamento de todo o organismo.

Vários aspectos do crescimento de tumores tem chamado a atenção dos cientistas, como por exemplo, o estudo de crescimento de tumores esferoides [12] e também de padrões fractais de determinados tumores bidimensionais, como por exemplo os tumores mostrados na Fig. 2.1, retirada do artigo de Ferreira [13]. Além de estudar a morfologia de tumores, alguns pesquisadores propuseram sistemas de equações diferenciais que identificam interações entre as células tumorais com outras células do corpo, como as células saudáveis e as células do sistema imunológico, como por exemplo Kuznetsov [14], que propôs um modelo de equações diferenciais de segunda ordem que leva em conta a iteração das células do sistema imune e das células tumorais. Pillis e Radunskaya [15], incluíram neste modelo o crescimento de células saudáveis e utilizaram teorias de controle, simulando o efeito de quimioterapia.

O sistema de equações que será estudado neste trabalho foi baseado nos modelos proposto pelos pesquisadores citados anteriormente [14, 15], e nosso objetivo é estudar o comportamento dinâmico do sistema mediante variação de seus parâmetros de controle que estão inseridos no conjunto de equações que descrevem a interação entre as taxas de crescimento celular. Para um melhor entendimento dos termos do sistema de equações a ser estudado posteriormente, se faz importante uma breve revisão acerca de alguns sistemas de crescimento populacional, pois basicamente, os modelos de crescimento de câncer incluem interação e competição entre os grupos celulares envolvidos e são baseados nos modelos do tipo predador-presa, e também, de crescimento logístico.

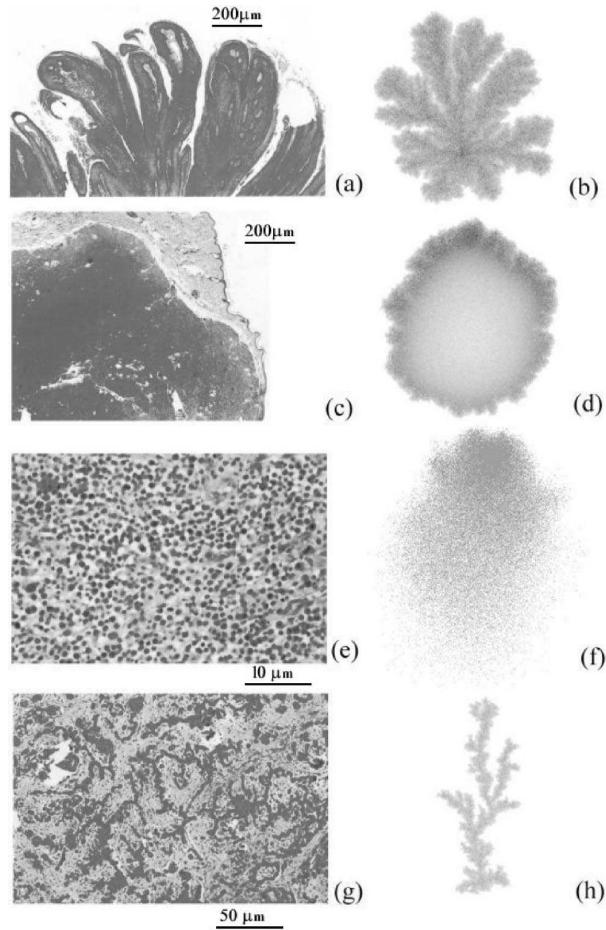


Figura 2.1: Morfologias comuns observadas no crescimento de tumores em cães. Em (a) observamos um tumor originado no epitélio de mucosas com formato papilar, (c) tumor do tecido epitelial com formato sólido e compacto, (e) tumor encontrado em plasmócitos que possui um padrão de crescimento desconexo e em (g) tumor epitelial relacionado com a sustentação de órgãos que apresenta uma organização de ninhos e cordas. (b), (d), (f) e (h) são figuras que simulam os padrões obtidos nos itens anteriores. Figura extraída de [13].

2.2 Modelo tridimensional de crescimento de tumores

Em dinâmica não linear encontramos alguns tipo de sistemas que modelam crescimento de população. Dois dos mais conhecidos modelos são o de Malthus [16] e o modelo de Lotka-Volterra do tipo predador-presa [17, 18].

O modelo de Malthus pode ser representado pela equação

$$N_{t+1} = aN_t \quad (2.1)$$

na qual a é uma parâmetro positivo maior que 1 e N é o número de indivíduos de determinada

espécie. Este é um exemplo de modelo discreto, no qual o tempo assume valores discretos ($t = 0, 1, 2, \dots$), e o estado atual do sistema é dado em termos de um estado anterior. Podemos perceber que quando o tempo é muito grande o número de indivíduos tende a infinito.

Verhulst [19] estudou modelo de Malthus e em 1838 propôs a seguinte equação

$$\frac{dN}{dt} = \dot{N} = rN\left(1 - \frac{N}{k}\right). \quad (2.2)$$

Esta equação logística, com r e k sendo constantes positivas, contempla um crescimento de uma população que chega em um valor limite com o passar do tempo, sem interagir com outra população. Este é um exemplo de sistema contínuo, no qual tempo varia continuamente e o sistema é modulado por uma equação diferencial.

Lotka e Volterra propuseram, independentemente, o sistema que hoje é conhecido como predador-presa, que contempla a interação entre duas populações e é dado por

$$\begin{aligned} \dot{N} &= aN - bNP, \\ \dot{P} &= cNP - dP, \end{aligned} \quad (2.3)$$

onde a, b, c e d são constantes positivas, N o número de presas e P o número de predadores. Podemos observar que na ausência de predadores o número de presas cresce exponencialmente, e a longo prazo, haverá superpopulação de presas. O número de presas é também associado ao número de predadores pelo segundo termo desta equação, na qual, o número de presas decresce de acordo com o número de predadores. A segunda equação trata do crescimento da população de predadores, que cresce com a oferta de presas e diminui exponencialmente na ausência de presas.

Murray [20] estudou alguns sistemas que descrevem o crescimento populacional, e propôs um tipo de modelo, que segundo seu ponto de vista, é mais realístico que os apresentados anteriormente, dado por

$$\begin{aligned} \dot{N} &= rN\left(1 - \frac{N}{k}\right) - PNR(N), \\ \dot{P} &= sP\left(1 - \frac{uP}{N}\right). \end{aligned} \quad (2.4)$$

Nesta equação N é o número de presas, P o número de predadores, r a taxa de cres-

cimento da população de presas, k a constante de capacidade máxima de população quando o número de predadores é nulo, s a taxa máxima de crescimento da população de predadores, u constante positiva e $R(N)$ o termo referente a predação. Este sistema de interação entre populações é considerado mais realístico por Murray, devido ao fato de não apresentar, por exemplo, crescimento ilimitado de presas na ausência de predadores, pois este é descrito por uma equação logística.

À luz destes modelos matemáticos vamos estudar a interação entre as populações celulares, que é apresentado no artigo de Itik e Banks [21]. Neste artigo, os autores estudam a estabilidade do sistema para um ponto do espaço de fases, com parâmetros fixos, além disto, encontram o atrator caótico para este ponto e também calculam sua dimensão fractal. A primeira equação do sistema (2.5), $T(t)$, refere-se a taxa de variação da população de células tumorais no tempo t . A taxa de variação da população de células saudáveis é dada por $H(t)$ e por fim, $E(t)$ é a taxa de variação da população de células efetoras do sistema imune, sendo que estas tem a capacidade de ligar-se aos agentes estranhos ao organismo que estão relacionados com o tumor, com objetivo de destruí-los.

$$\begin{aligned}\dot{T} &= r_1 T \left(1 - \frac{T}{k_1}\right) - a_{12} TH - a_{13} TE \\ \dot{H} &= r_2 H \left(1 - \frac{H}{k_2}\right) - a_{21} TH \\ \dot{E} &= \frac{r_3 TE}{T + k_3} - a_{31} TE - d_3 E.\end{aligned}\tag{2.5}$$

O primeiro termo da primeira equação refere-se ao crescimento logístico das células tumorais na ausência de qualquer efeito de outros grupos celulares, tal como o modelo de Verhulst, no qual r_1 é a taxa de crescimento das células tumorais e k_1 a constante de máxima capacidade de população, ou como é conhecida na literatura, máxima capacidade de transporte. A competição entre células saudáveis e cancerígenas é representada por $a_{12} TH$, o que resulta na perda de células tumorais em detrimento da multiplicação de células sadias, e por fim, $a_{13} TE$ é proveniente da quantidade de células tumorais eliminadas pelas células efetoras, tal como é apresentado pelo modelo predador-presa.

Na segunda equação observamos que o primeiro termo também refere-se ao crescimento logístico, neste caso, o de células saudáveis, no qual r_2 é a taxa de crescimento das células saudáveis e k_2 a máxima capacidade de transporte. O termo $a_{21} TH$ representa a perda de

células saudáveis devido a substituição destas por células tumorais.

Na última equação temos que o primeiro termo refere-se à estimulação do sistema imunológico pelas células tumorais devido a presença dos抗ígenos, sendo que a taxa de reconhecimento das células tumorais pelo sistema imunológico depende de sua antigenicidade. Para simplificar o sistema consideraremos que a estimulação do sistema imune depende diretamente da quantidade de células tumorais. As células efetoras são inativadas pelas células tumorais na taxa de $a_{31}TE$, e o termo d_3E é a taxa natural de morte das células efetoras.

Essencialmente, este é o modelo que pretendemos estudar, no qual vale a pena ressaltar que para haver relevância biológica, todos os parâmetros devem ser positivos, e também, pela própria característica básica de reprodução celular descontrolada das células cancerígenas, o parâmetro r_1 é maior do que o parâmetro r_2 .

2.3 O modelo matemático adimensionalizado

A partir do modelo apresentado anteriormente faremos algumas manipulações algébricas com o objetivo de adimensionalizar o sistema de equações, bem como diminuir o tempo de cálculo computacional. Para isso faremos as seguintes substituições

$$x = \frac{T}{k_1}, \quad y = \frac{H}{k_2}, \quad z = \frac{E}{k_3}, \quad t = r_1 t.$$

Podemos também fazer uma readequação de outros parâmetros, escrevendo-os da seguinte forma

$$a = \frac{a_{12}k_2}{r_1}, \quad b = \frac{a_{13}k_3}{r_1}, \quad c = \frac{r_2}{r_1}, \quad d = \frac{a_{21}k_1}{r_1}, \quad e = \frac{r_3}{r_1}, \quad g = \frac{a_{31}k_1}{r_1}, \quad f = \frac{k_3}{k_1}, \quad h = \frac{d_3}{r_1}.$$

Por fim, teremos o conjunto de três equações diferenciais não lineares, autônomas de primeira ordem

$$\begin{aligned} \dot{x} &= x(1-x) - axy - bxz, \\ \dot{y} &= cy(1-y) - dxy, \\ \dot{z} &= \frac{exz}{x+f} - gxz - hz, \end{aligned} \tag{2.6}$$

cuja dinâmica é nosso objetivo de estudo.

Capítulo 3

Fundamentação Teórica

Neste capítulo faremos primeiramente os cálculos para pontos de equilíbrio e análise de estabilidade do sistema de estudo. Posteriormente serão apresentados os métodos aplicados na análise dinâmica do sistema de estudo proposto, o que consiste no estudo de algumas ferramentas utilizadas em dinâmica não linear tais como atratores, dependência sensível às condições iniciais e expoentes de Lyapunov, espaços de parâmetros e diagramas de bifurcação.

3.1 Pontos de equilíbrio e estabilidade

Para analisarmos a estabilidade do sistema (2.6), devemos encontrar os pontos de equilíbrio, que são obtidos fazendo $\dot{x} = 0$, $\dot{y} = 0$, $\dot{z} = 0$, nas equações (2.6). Impondo estas condições, obtemos três equações algébricas dadas por

$$x(1 - x) - axy - bxz = 0,$$

$$cy(1 - y) - dxy = 0,$$

$$\frac{exz}{x + f} - gxz - hz = 0.$$

A partir de sua resolução, podemos encontrar três pontos de equilíbrio

$$P_0 = (0, 0, 0),$$

$$P_1 = \left(\alpha, \frac{c-d\alpha}{c}, \frac{c(1-a)-\alpha(c-ad)}{bc}\right),$$

$$P_2 = \left(\beta, \frac{c-d\beta}{c}, \frac{c(1-a)-\beta(c-ad)}{bc}\right),$$

tal que α e β são

$$\begin{aligned}\alpha &= \frac{e - h - fg + \sqrt{(fg + h - e)^2 - 4fg}}{2g}, \\ \beta &= \frac{e - h - fg - \sqrt{(fg + h - e)^2 - 4fg}}{2g}.\end{aligned}$$

A partir do cálculo dos pontos de equilíbrio podemos encontrar a matriz jacobiana do sistema (2.6), que é dada por

$$J = \begin{pmatrix} 1 - 2x - ay - bz & -ax & -bx \\ -dy & c - 2y - dx & 0 \\ \frac{efz}{(x+f)^2} & 0 & \frac{ex}{(x+f)} - gx - h \end{pmatrix}.$$

A matriz jacobiana, calculada no ponto P_0 é dada por

$$J_0 = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & c & 0 \\ 0 & 0 & -h \end{pmatrix}.$$

Conhecida a matriz jacobiana no ponto P_0 , podemos calcular os autovalores, λ_1 , λ_2 e λ_3 , da equação $\det(J_0 - \lambda I) = 0$ onde I é a matriz identidade,

$$\begin{aligned}\det(J_0 - \lambda I) &= 0 \\ (1 - \lambda)(c - \lambda)(-h - \lambda) &= 0,\end{aligned}\tag{3.1}$$

na qual a equação (3.1) é conhecida como polinômio característico, e a partir de sua resolução temos que os autovalores são

$$\lambda_1 = 1$$

$$\lambda_2 = c$$

$$\lambda_3 = -h.$$

Podemos estabelecer a estabilidade de um ponto por meio da análise dos valores da parte real dos autovalores. Sabemos que quando pelo menos um dos autovalores é positivo, o ponto está em equilíbrio instável, e quando negativo, o ponto está em equilíbrio estável. Todos os parâmetros do sistema são positivos, então, temos que λ_1 e λ_2 , por serem positivos, nos levam

a encontrar equilíbrio instável, e λ_3 , por ser negativo, equilíbrio estável. Como para o mesmo ponto temos dois autovalores positivos, podemos concluir que P_0 é um ponto de equilíbrio instável, o que possibilita a existência de órbitas periódicas e caóticas no sistema (2.6) [22].

Os autovalores da matriz jacobiana para os pontos P_1 e P_2 , são demasiadamente complicados, pois referem-se a polinômios grandes para os quais a análise de estabilidade ficaria comprometida por se tratarem de várias relações entre parâmetros, e por este motivo, estes autovalores não foram calculados neste trabalho. Um método pelo qual pode-se obter informações acerca da estabilidade em situações onde os autovalores são descritos por equações grandes, é o critério de Routh-Hurwitz [22]. Fazendo uso deste critério podemos verificar a estabilidade do sistema a partir da análise dos coeficientes do polinômio característico do sistema.

3.2 Atratores

O espaço formado pelas variáveis dinâmicas do sistema (x, y, z no sistema (2.6)) é chamado *Espaço de Fase*, e o caminho traçado pelo sistema neste espaço de fase, à medida que ele evolui no tempo, é chamado *órbita ou trajetória*.

Um sistema dinâmico pode ainda ser caracterizado como conservativo ou dissipativo. Sistemas conservativos conservam o hipervolume do espaço de fase durante a evolução temporal enquanto sistemas dissipativos o contraem. Para um sistema tridimensional, tomamos um volume de condições iniciais no espaço de fase e estudamos o que acontece com ele à medida que o tempo passa. A condição necessária para a existência de atratores é que o sistema em questão seja dissipativo.

Podemos determinar a região dissipativa do sistema (2.6) calculando o seu divergente, como mostrado na seguinte expressão:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{F} = \frac{\partial \dot{x}}{\partial x} + \frac{\partial \dot{y}}{\partial y} + \frac{\partial \dot{z}}{\partial z}.$$

Este cálculo nos dá como resultado

$$(1 + c - h) - (2 + d + g - \frac{e}{x+f})x - (a + 2c)y - bz,$$

tal que para este sistema ser dissipativo, as variáveis e os parâmetros devem obedecer a seguinte

condição

$$(1 + c - h) - (2 + d + g - \frac{e}{x+f})x - (a + 2c)y - bz < 0.$$

Um aspecto importante no estudo de sistemas dinâmicos dissipativos é a existência de *atratores*. Atratores são conjuntos invariantes de pontos que estão em um volume de condições iniciais, para um sistema tridimensional, no qual órbitas próximas convergem depois de um tempo suficientemente longo. O conjunto completo de condições iniciais que convergem para um dado atrator é definido como sua bacia de atração.

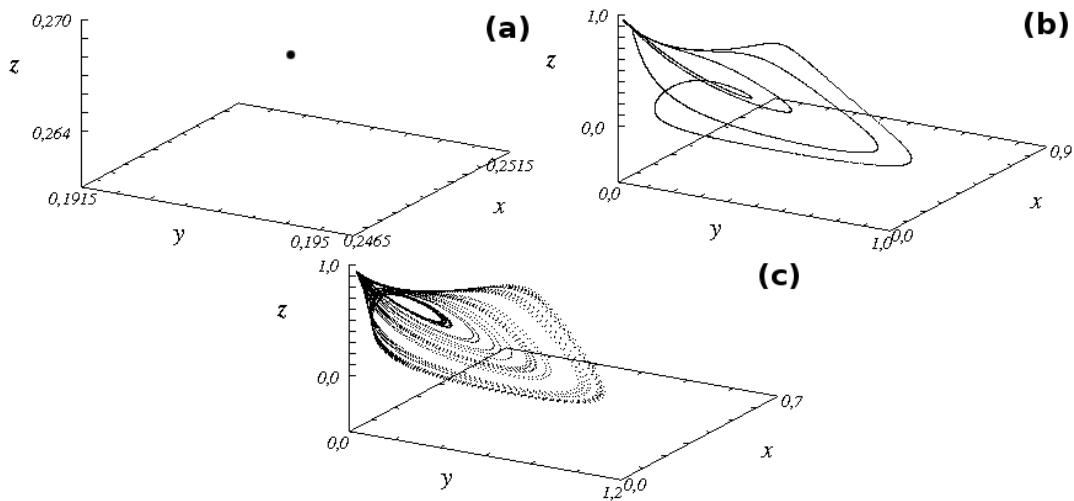


Figura 3.1: Atratores do sistema (2.6). Para (a) $(c, f) = (0, 51; 1, 79)$ no qual o comportamento é definido como ponto de equilíbrio. Em (b) $(c, f) = (0, 5032; 0, 8393)$ no qual observamos comportamento periódico. Para (c) $(c, f) = (0, 4328; 0, 7405)$ o comportamento é caótico.

Para o sistema de estudo (2.6) foram encontrados vários tipos de atratores, tais como os mostrados na Fig. 3.1. Para construção dos mesmos, o sistema (2.6) foi integrado utilizando um algoritmo Runge-Kutta de quarta ordem com passo igual a 10^{-1} , considerando 500000 passos, dos quais foram plotados os últimos 10000 pontos, e as inicializações de (x, y, z) foram $(0, 1; 0, 1; 0, 1)$. Os valores dos parâmetros em comum, utilizados em todos os atratores da Fig. 3.1, são $a = 1, 0$, $b = 2, 5$, $d = 1, 5$, $e = 4, 5$, $g = 0, 2$ e também $h = 0, 5$. Cada atrator tem um par de valores para os parâmetros c e f . Para a Fig. 3.1 (a) $c = 0, 51$ e $f = 1, 79$, para (b) $c = 0, 5032$ e $f = 0, 8393$, para (c) $c = 0, 4328$ e $f = 0, 7405$.

3.3 Dependência sensível às condições iniciais

Como se pode observar pela Fig. 3.1, existem vários tipos de atratores, ou seja, vários tipos de comportamentos possíveis para sistemas dissipativos, para os quais o conjunto de condições iniciais escolhidos pode levar o sistema depois de um tempo suficientemente longo. Entre eles, podemos citar ponto de equilíbrio, ciclo limite também chamado de periódico, regime quasiperiódico, ou também para um atrator caótico.

O ponto de equilíbrio, ou ponto fixo, é determinado valor no espaço de fases, para o qual converge o sistema depois de um tempo suficientemente longo. O atrator periódico, ou ciclo limite, é um conjunto de pontos para o qual o sistema converge, e o seu período pode ser contado pelo número de máximos de alguma das variáveis, após o sistema descreve uma órbita completa. No caso da Fig. 3.1 (b) é mais fácil identificarmos o número de máximos da variável x , que vai resultar na figura de um atrator periódico de período 4.

Considerando um sistema de n equações diferenciais ordinárias, no qual exista uma hiperesfera de condições iniciais centradas no ponto $\vec{x}(t_0)$, tal que este sistema é descrito em termo da j -ésima dimensão ($j = 1, 2, \dots, n$), e conforme o tempo passa este volume sofre algum tipo de deformação. Admitindo que o raio inicial $d_j(t_0)$ tenha variado exponencialmente, depois de determinado tempo, de maneira que o seu valor corresponda a $d_j(t)$, temos que

$$d_j(t) = d_j(t_0)e^{\lambda_j(t-t_0)},$$

e a partir disto, podemos escrever que

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

onde os números λ_j são chamados de expoentes de Lyapunov. O expoente de Lyapunov geralmente é calculado numericamente, e são raras as situações em que este cálculo pode ser feito de forma algébrica, o que acontece quando a derivada de cada equação compreendida pelo sistema, é uma constante. Para sistemas conservativos $\sum_{j=1}^n \lambda_j = 0$, e para os dissipativos $\sum_{j=1}^n \lambda_j < 0$ [1].

Sobre uma órbita periódica, a distância entre duas condições inicialmente vizinhas se mantém, em média, de modo que o expoente de Lyapunov associado a essa direção é nulo. Nas direções perpendiculares ao atrator periódico, há contração de volume no espaço de fase.

Portanto, os expoentes de Lyapunov correspondentes a essas direções são negativos.

Comportamento caótico é caracterizado pelo distanciamento exponencial das trajetórias vizinhas no espaço de fases. Nesse caso, há pelo menos um expoente de Lyapunov positivo, o que implica dependência sensível nas condições iniciais e a existência de um atrator caótico, também chamado de atrator estranho, no espaço de fase.

Num sistema tridimensional, como é caso do modelo de crescimento tumoral, existem três expoentes de Lyapunov. Chamando-os de $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, sendo que estes estão organizados respectivamente do maior para o menor, podemos fazer uma análise de seus valores e encontrar quatro tipo de atratores:

- para o *ponto de equilíbrio*, tem-se $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 < 0$, já que o volume de condições iniciais deve se contrair ao longo das três direções do espaço de fase, a fim de que a trajetória converja para um ponto;
- para o *ciclo-limite*, tem-se $\lambda_1 = 0$ e $\lambda_2, \lambda_3 < 0$, sendo que o expoente nulo corresponde à direção ao longo da órbita fechada, neste caso observamos um atrator periódico;
- para o *toro bidimensional*, tem-se $\lambda_1, \lambda_2 = 0$ e $\lambda_3 < 0$, de modo que a trajetória atratora situa-se sobre uma superfície, na qual podemos encontrar um comportamento quase periódico. Entende-se por comportamento quase periódico uma situação dinâmica na qual órbitas nunca se fecham sobre si mesmas, entretanto, sem apresentar dependência sensível nas condições iniciais.
- para o *atrator estranho*, ou caótico tem-se $\lambda_1 > 0, \lambda_2 = 0$ e $\lambda_3 < 0$. Um expoente deve ser positivo para que exista dependência sensível com as condições iniciais, um deve ser nulo, e outro deve ser negativo.

3.4 Espaços de parâmetros para o expoente de Lyapunov

Quando calculamos os valores dos expoentes de Lyapunov podemos gerar numericamente um gráfico conhecido em dinâmica não linear como espaço de parâmetros. O espaço de parâmetros é um diagrama tridimensional, no qual duas dimensões são dadas pela variação de dois parâmetros, e a outra dimensão representa uma quantidade de interesse, neste caso, o ex-

poente de Lyapunov para aquele intervalo de parâmetros, que é representado por um gradiente de cores.

Os espaços de parâmetros para o cálculo do expoente de Lyapunov apresentados nesta dissertação, foram obtidos mediante a resolução numérica de equações adimensionais. Para isso, foi utilizado o método Runge-Kutta de quarta ordem com passo fixo de integração igual a 10^{-2} para cada par de parâmetros. Estes valores foram discretizados em uma malha de 600×600 pontos com 5000000 de passos de integração para cada ponto. As condições iniciais para (x_0, y_0, z_0) foram $(0, 1; 0, 1; 0, 1)$, para cada incremento de valor dos parâmetros utilizamos o último valor de (x, y, z) como novas condições iniciais para o cálculo do seguinte expoente, método conhecido como *seguindo o atrator*.

Para efeitos de análise do comportamento dinâmico do modelo, podemos plotar três gráficos, um associado ao maior expoente, um ao segundo maior e um para o menor, que é o terceiro expoente.

Para o espaço de parâmetros do primeiro maior expoente de Lyapunov variamos continuamente o espectro de cores, desde o branco (expoentes negativos), passando pelo preto (expoente zero), até chegar ao amarelo e ao vermelho (expoentes positivos). Dessa forma, conseguimos identificar o comportamento do sistema, respectivamente, como sendo região de pontos fixos, periódica ou caótica, como é mostrado na Fig. 3.2 (a). O segundo maior expoente é mostrado na Fig. 3.2 (b), na qual os expoentes negativos são plotados na cor branca e os iguais a zero na cor preta.

É possível mesclar os dois gráficos, de primeiro e segundo maior expoente de Lyapunov, que consiste em criar uma condição de plotagem do primeiro maior expoente: se ele for igual ao intervalo de valores que definimos como sendo zero, plota-se o segundo maior, tal como representado na Fig. 3.2 (c) [23, 24]. As linhas brancas nesta figura representam o que é chamado na literatura, para sistemas a tempo discreto, de regiões superestáveis [23, 24, 25]. A partir da visualização destas linhas é possível ter uma ideia da estabilidade da estrutura periódica, observando por exemplo, onde existirão bifurcações.

Em todo o restante do trabalho foram feitos espaços de parâmetros tais como o mostrado na Fig. 3.2 (c), nos quais a escala de cores dos expoentes foram renormalizadas para cada figura, com o objetivo de melhorar a visualização das grandezas de estudo.

Estruturas periódicas imersas em regiões caóticas foram relatadas em trabalhos recentes [26,

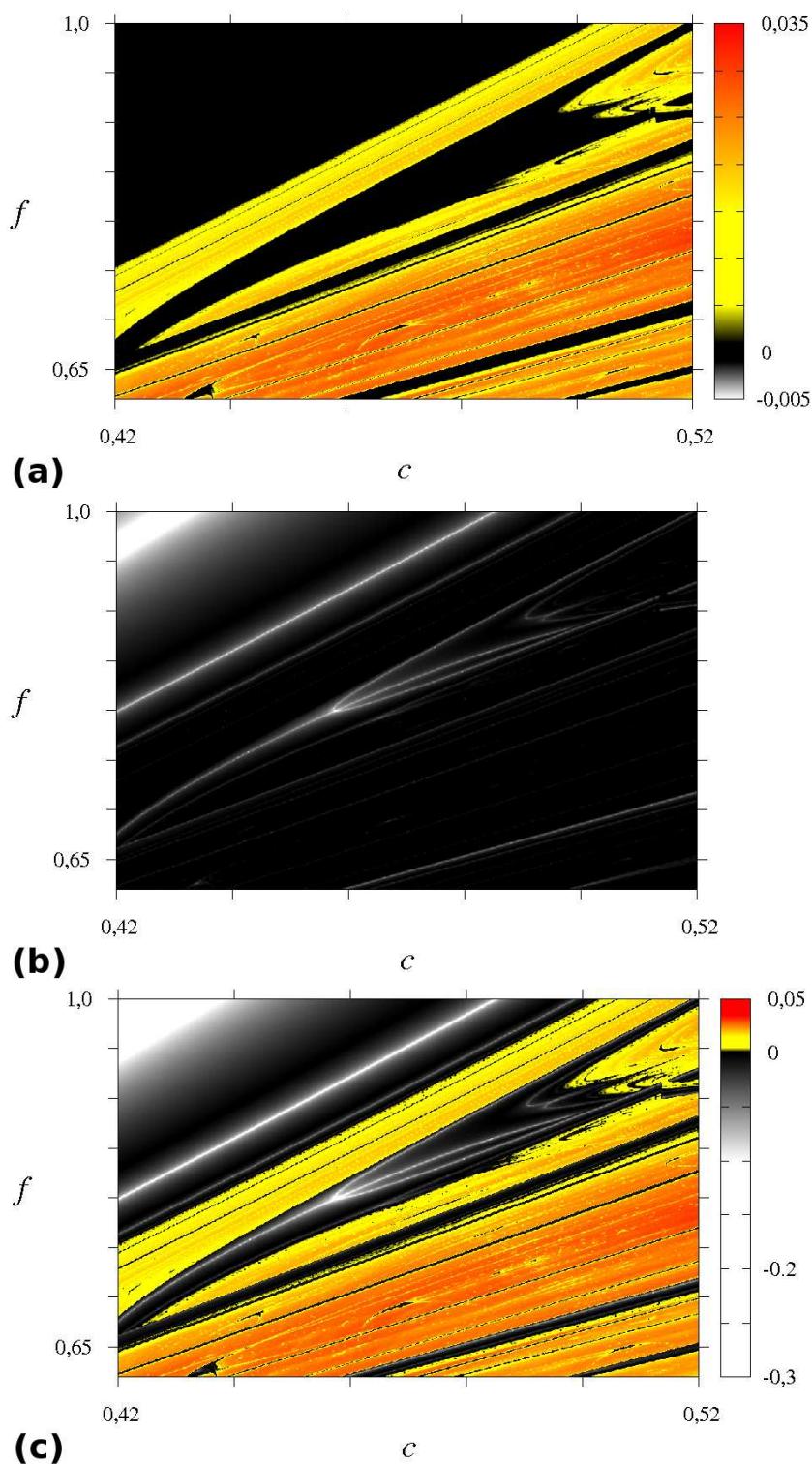


Figura 3.2: Espaços de parâmetros do sistema (2.6).

27, 23, 28], onde sistemas dinâmicos são modelados por um conjunto de equações diferenciais de primeira ordem tal como acontece neste estudo.

3.5 Espaços de parâmetros para períodos

Com a mesma variação de parâmetros utilizada na Fig. 3.2, podemos plotar uma figura na qual ao invés de plotarmos o expoente de Lyapunov, plotamos o valor do período da estrutura, com relação à variável x , que está imersa em uma região caótica [29, 30], tal como é mostrado na Fig. 3.3. Os períodos são representados pelas cores, tal que estruturas com período 3 são

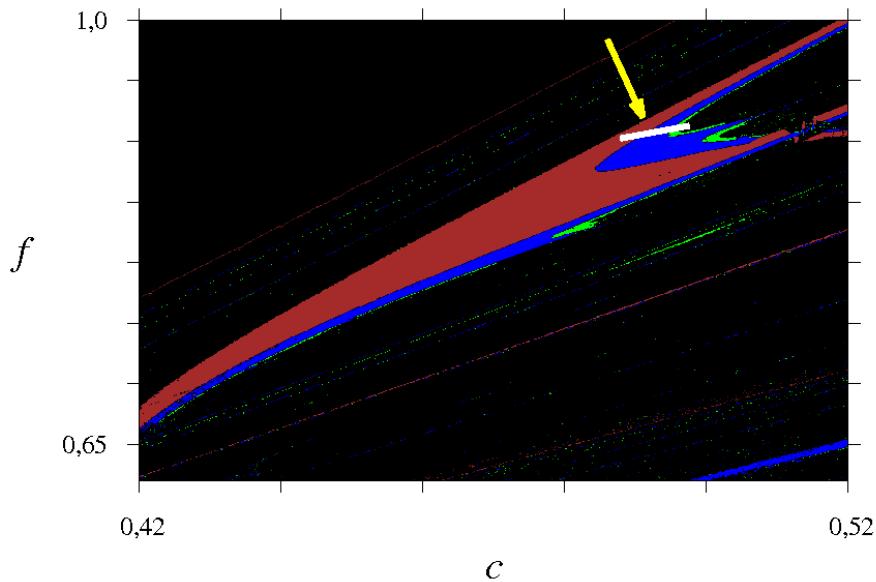


Figura 3.3: Figura que mostra alguns períodos encontrados na Fig. 3.2.

plotadas marrom, período 6 em azul, período 12 em verde, e os demais períodos, inclusive caos, em preto. Este gráfico foi elaborado com um passo fixo de integração de 10^{-3} . Estes valores foram discretizados em uma malha de 1000×1000 pontos equidistantes com 5000000 de passos de integração para cada ponto. As condições iniciais para (x_0, y_0, z_0) foram mantidas fixas para o cálculo do período de cada ponto do espaço de parâmetros, e seu valor foi $(0, 1; 0, 1; 0, 1)$.

3.6 Diagrama de bifurcação

Outra forma de determinar o valor de períodos é através dos diagramas de bifurcação, que são úteis para estudar a periodicidade e os tipos de rotas para o caos em função dos parâmetros de um sistema. São construídos plotando uma variável, x por exemplo, em função de um parâmetro, c por exemplo.

O parâmetro escolhido para plotar o diagrama de bifurcação da Fig. 3.4 é o c , que varia de entre $0,488 < c < 0,498$, tais valores estão sobre a reta branca da Fig. 3.3. Como era previsto pelo gráfico de períodos, inicialmente temos uma estrutura de período 3 que bifurca por dobramento de período para uma estrutura de período 6 e depois para 12, e assim por diante, até chegar em uma região caótica. Este diagrama foi feito com passo fixo de integração igual a 10^{-3} .

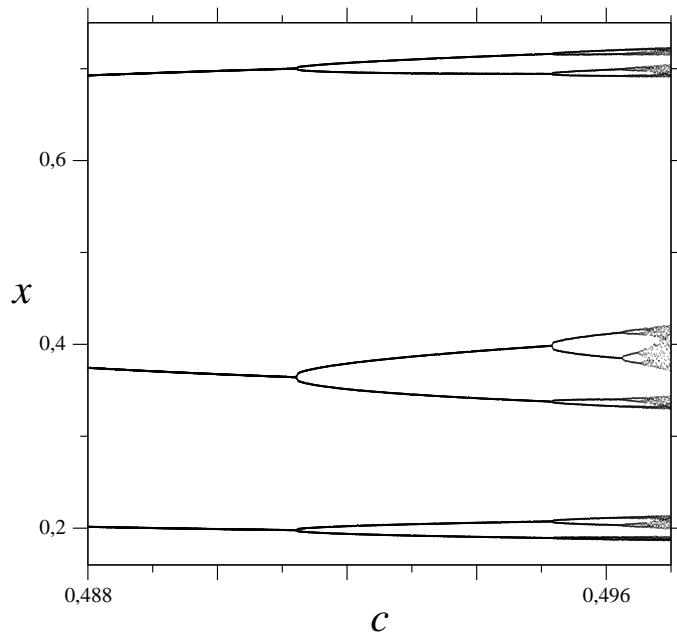


Figura 3.4: Diagrama de bifurcação para os pontos sobre a reta branca mostrada na Fig. 3.3 para $0,488 < c < 0,498$.

Capítulo 4

Resultados

Neste capítulo apresentaremos alguns resultados obtidos neste trabalho, mediante a utilização das ferramentas descritas no Capítulo 3. Vale a pena ressaltar que, quando os parâmetros são fixos, seus valores são $a = 1,0$, $b = 2,5$, $c = 0,6$, $d = 1,5$, $e = 4,5$, $f = 1,0$, $g = 0,2$ e também $h = 0,5$.

Para facilitar a leitura e o entendimento dos resultados, se faz conveniente estabelecer as escalas de cores utilizadas nos espaços de parâmetros. Para o diagrama que representa o maior valor do exponente de Lyapunov do sistema, as regiões que apresentam comportamento caótico, são indicadas pelo espectro de cores que vai do amarelo ao vermelho.

Para os espaços de parâmetros que representam valor de período, eventualmente a escala de cores proposta pode ser alterada, quando isso acontecer, na legenda da figura haverá informações sobre adequação feita. Em geral, utilizaremos a escala de cores conforme a tabela abaixo.

Cor	Valor do período
preto	1
laranja	2
ciano	3
vermelho	4
amarelo	5
azul	6
verde	7
marrom	8
violeta	9
branco	10
cinza	11
preto	igual ou maior que 12

4.1 Análise dinâmica para os parâmetros $e \times d$

O parâmetro d está relacionado com a perda de células saudáveis em detrimento da substituição destas, por células tumorais. Este aumento da população de células tumorais aumenta a taxa de crescimento de células efetoras, pois esta taxa está diretamente relacionada com a quantidade de células tumorais presentes no organismo. Esta taxa de crescimento é representada pelo parâmetro e . A seguir, serão apresentados os resultados dinâmicos obtidos a partir da variação destes dois parâmetros.

Na Fig. 4.1, podemos observar que (a) é o diagrama de expoente de Lyapunov para $0,9 < d < 2,6$ e $3,0 < e < 6,0$, (b) diagrama de período, para o mesmo intervalo de parâmetros, e (c) é o diagrama de bifurcação para os pontos sobre a reta branca da Fig. 4.1 (b). Podemos observar que existem estruturas periódicas imersas em regiões caóticas (a), tal que seus respectivos períodos são mostrados na figura (b).

A partir na análise de cores do diagrama de períodos podemos observar que existe uma região, abaixo da reta branca de (b), onde há variação do valor dos períodos, de maneira que podemos quantificar este acréscimo de como sendo feito por adição, tal que observamos uma região azul (período 6), posteriormente uma região verde (período 7), marrom (período 8),

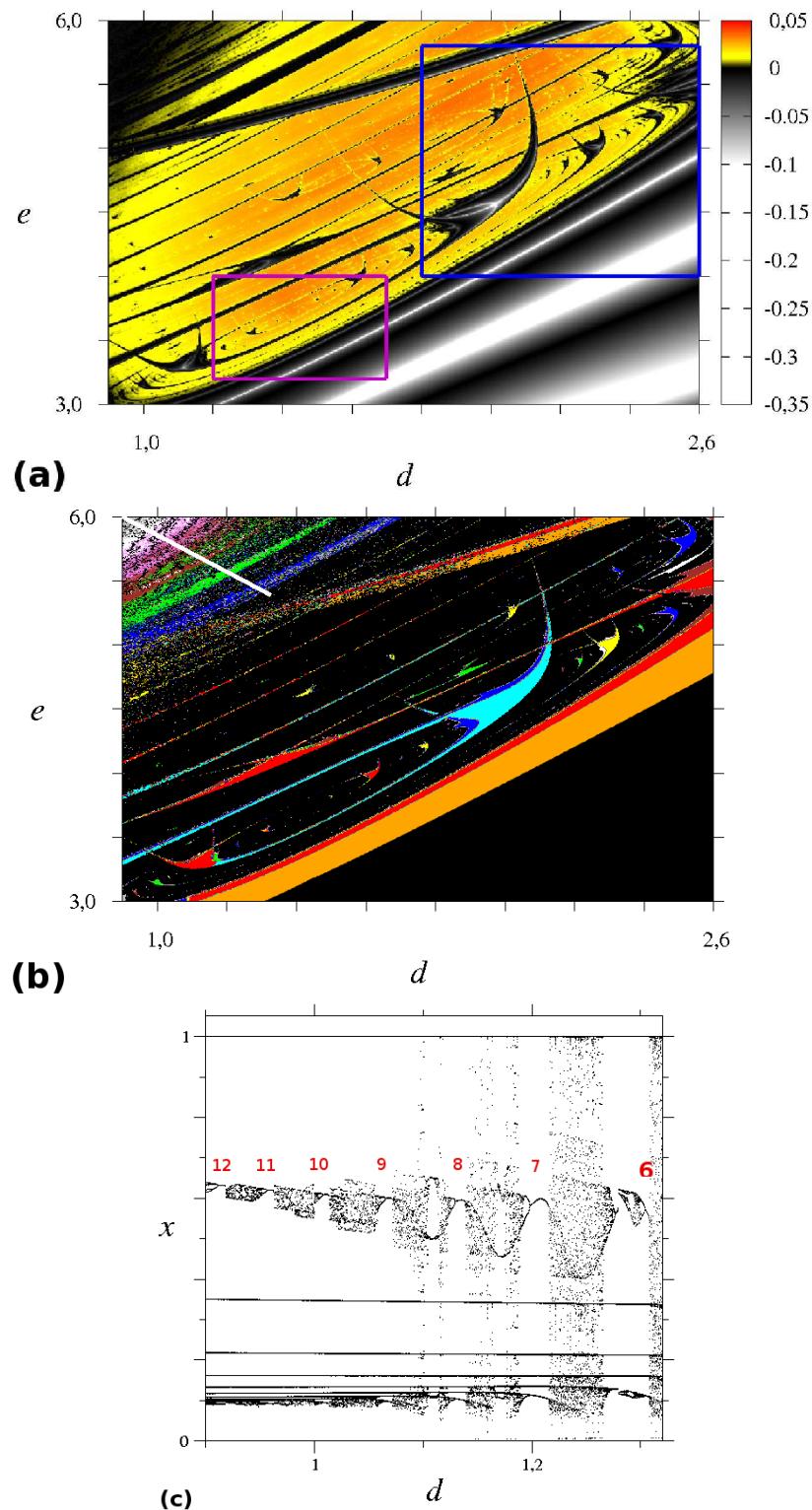


Figura 4.1: Espaços de parâmetros e diagramas de bifurcação do sistema (2.6). Para (a) podemos observar o diagrama do expoente de Lyapunov para $0,9 < d < 2,6$ e $3,0 < e < 6,0$. Em (b) temos o diagrama que representa o valor dos períodos para o mesmo intervalo de valores dos parâmetros. Em (c) temos o diagrama de bifurcação em relação à variável x para $0,900 < d < 1,326$.

violeta (período 9), branco (período 10) e por fim, cinza (período 11). Tais valores para os períodos bem como a rota para o caos seguida pelo sistema, são mostrados na Fig. 4.1 (c).

Na Fig. 4.2 observamos o que acontece na ampliação da caixa azul mostrada na Fig. 4.1 (a). Primeiramente podemos observar o espaço de parâmetros do valor do expoente de Lyapunov para $1,8 < d < 2,6$ e $4,0 < e < 5,8$ (a), e posteriormente, o valor dos períodos para o mesmo intervalo de parâmetros (b). Para esta figura não foi observado nenhum tipo de lei de formação das estruturas periódicas.

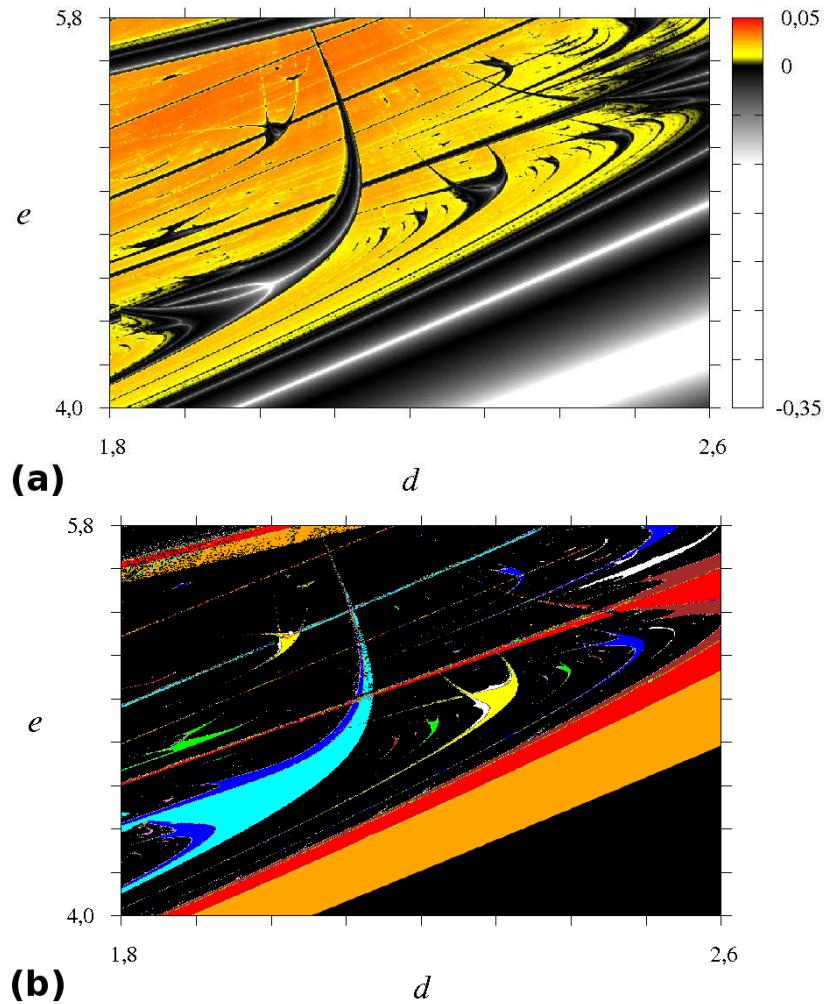


Figura 4.2: Espaços de parâmetros do sistema (2.6), correspondentes à caixa azul da Fig. 4.1 (a) . Para (a) podemos observar o diagrama do expoente de Lyapunov para $1,8 < d < 2,6$ e $4,0 < e < 5,8$. Em (b) temos o diagrama que representa o valor dos períodos para o mesmo intervalo de valores dos parâmetros.

Na Fig. 4.3 observamos uma ampliação da caixa violeta mostrada na Fig. 4.1 (a). Este espaço de parâmetros (a) apresenta uma disposição de estruturas periódicas em forma de espiral,

o que já é conhecido na literatura para outros sistemas [25, 31]. A partir disto foi investigado valor do período destas estruturas, o que foi feito com diagrama de bifurcação (b) para $1,2 < d < 1,62$, construído para os pontos sobre a reta azul da Fig. 4.3 (a). Podemos observar que a estrutura de período 4 liga-se na estrutura de período 5, e esta liga-se à de período 5 novamente, posteriormente à de período 6, assim por diante, no sentido anti-horário.

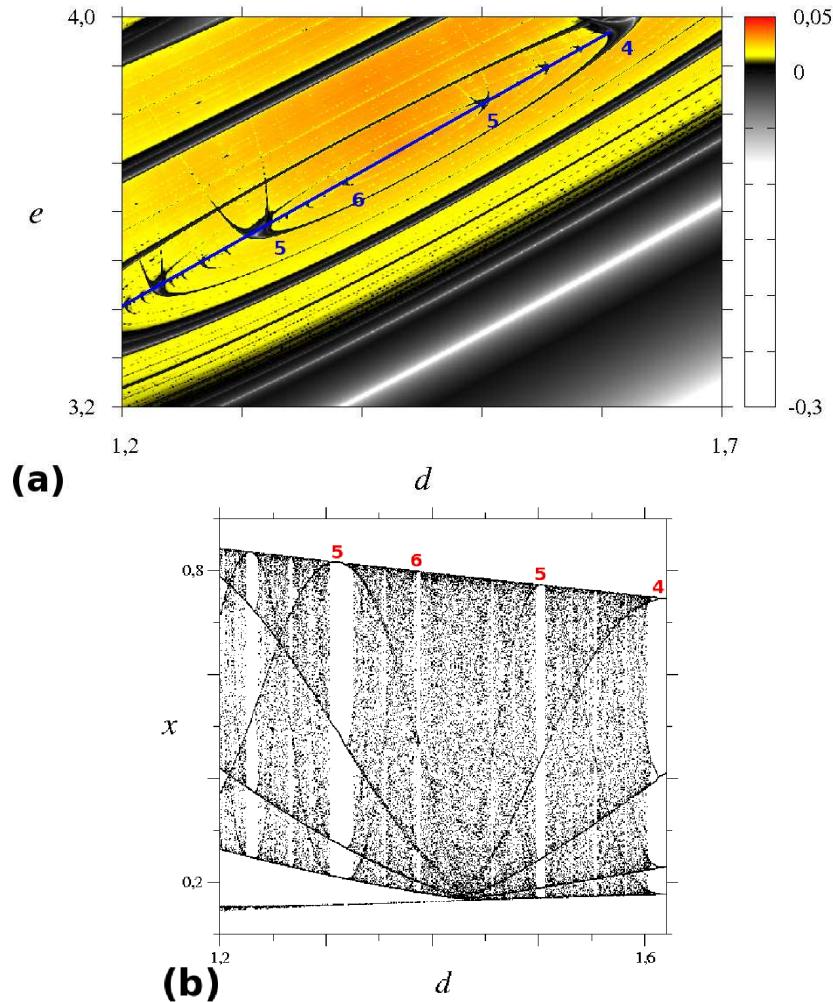


Figura 4.3: (a) Espaços de parâmetros do sistema (2.6), correspondentes à caixa violeta da Fig. 4.1 (a), no qual podemos observar o diagrama do expoente de Lyapunov para $1,2 < d < 1,7$ e $3,2 < e < 4,0$, onde os números em azul representam os valores dos períodos naquelas estruturas periódicas. (b) Diagrama de bifurcação para os pontos sobre a reta azul de (a), tal que $1,2 < d < 1,62$.

4.2 Análise dinâmica para os parâmetros $g \times d$

O parâmetro g está relacionado com a quantidade de células efetoras inativadas pelas células tumorais, o que acontece em virtude de sua associação com as células tumorais com a finalidade de destruí-las. O parâmetro d trata da substituição de células saudáveis por células tumorais. Este parâmetros se relacionam pelo fato de que o aumento da população de células tumorais favorece o aumento da quantidade de células efetoras inativadas.

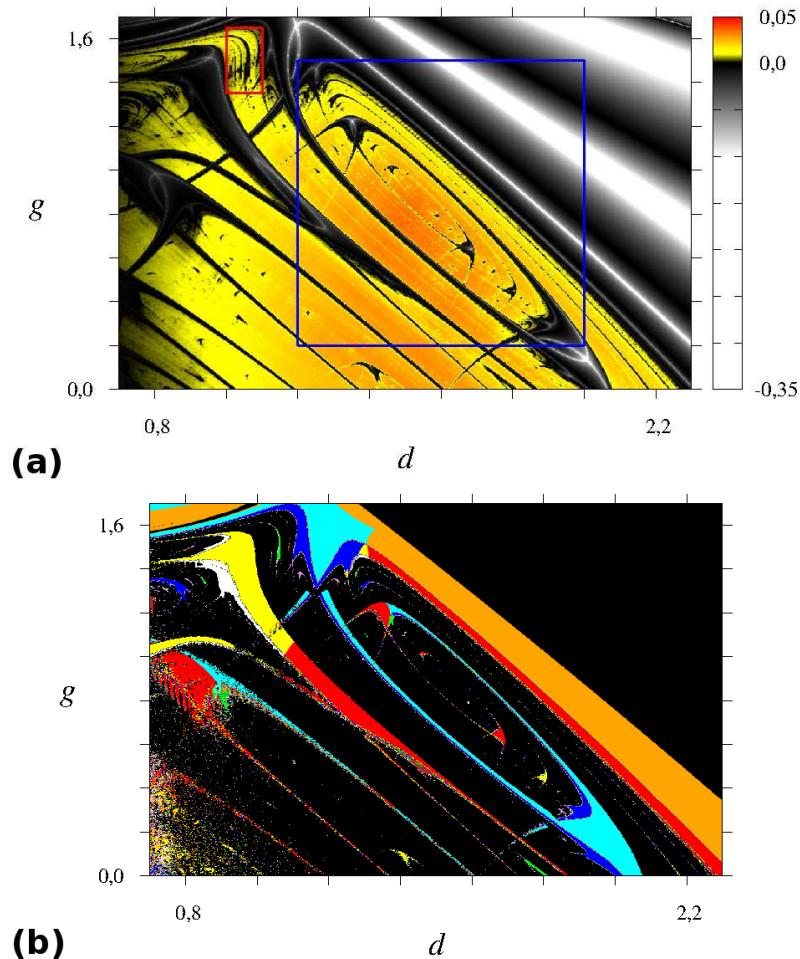


Figura 4.4: Espaços de parâmetros e diagramas de bifurcação do sistema (2.6). Para (a) podemos observar o diagrama do expoente de Lyapunov para $0,7 < d < 2,3$ e $0,0 < g < 1,7$. Em (b) temos o diagrama que representa o valor dos períodos para o mesmo intervalo de valores dos parâmetros.

A partir da variação destes dois parâmetros no intervalo de valores $0,7 < d < 2,3$ e $0,0 < g < 1,7$ obtemos a Fig. 4.4. Existem muitas estruturas periódicas envolvidas em regiões caóticas (a), e em (b) podemos ver quais são os períodos das maiores estruturas periódicas mostradas em (a).

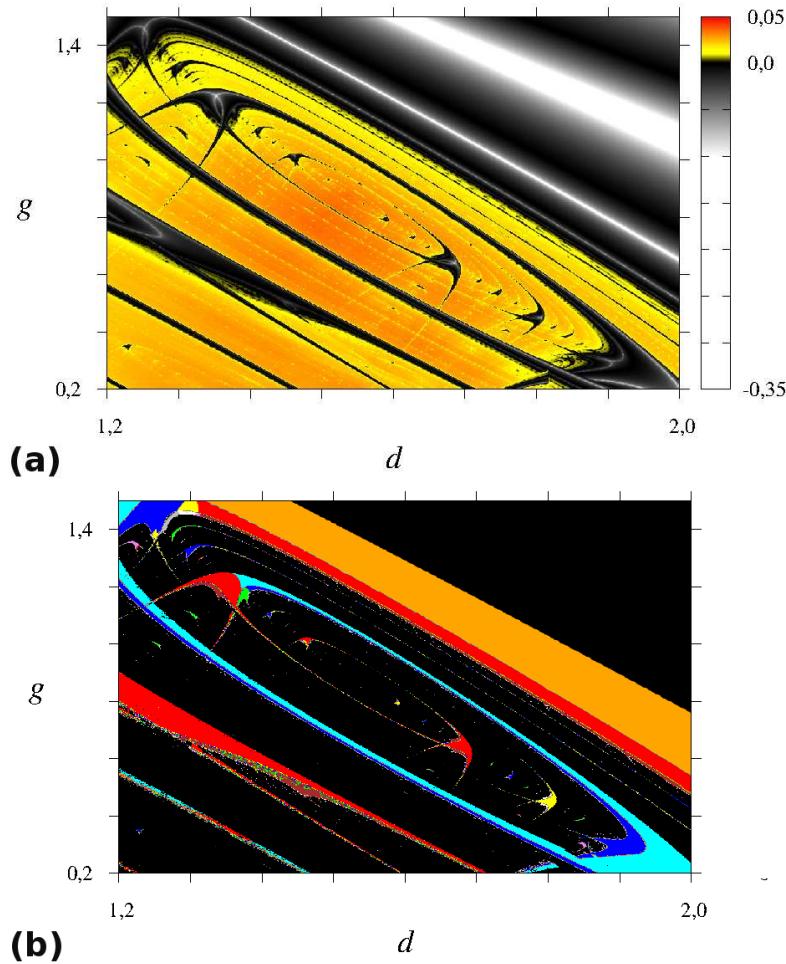


Figura 4.5: Espaços de parâmetros e diagramas de bifurcação do sistema (2.6). Para (a) podemos observar o diagrama do expoente de Lyapunov para $1,2 < d < 2,0$ e $0,2 < g < 1,5$. Em (b) temos o diagrama que representa o valor dos períodos para o mesmo intervalo de valores dos parâmetros.

A Fig. 4.5 é uma ampliação da caixa azul da Fig. 4.4 para os parâmetros $1,2 < d < 2,0$ e $0,2 < g < 1,5$. Podemos observar que as estruturas periódicas também se dispõem em forma espiral (a), e em (b) podemos vizualizar o valor dos períodos destas estruturas. A relação de períodos observada na Fig. 4.3 se repete na Fig. 4.5 (b), isto é, existe uma lei de formação por acréscimo de período da forma $3 \rightarrow 3 \rightarrow 4 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow 5 \rightarrow \dots$, no sentido anti-horário.

A Fig. 4.6 é uma ampliação da caixa vermelha da Fig. 4.4 para o intervalo de parâmetros de $1,0 < d < 1,1$ e $1,35 < g < 1,65$, na qual em (a) podemos ver que existe uma série de estruturas periódicas dispostas em sequência. Em (b) foram calculados seus respectivos períodos, para os quais foi feita uma adequação das cores que os representam, tal que seu valor, para cada estrutura, está escrito na própria Fig. 4.6 (b). Para confirmar os valores destes

períodos, foi feito o diagrama de bifurcação para os pontos sobre a reta branca da figura (b), para $1,0 < d < 1,1$, no qual o valor dos períodos está localizado em cada janela de periodicidade.

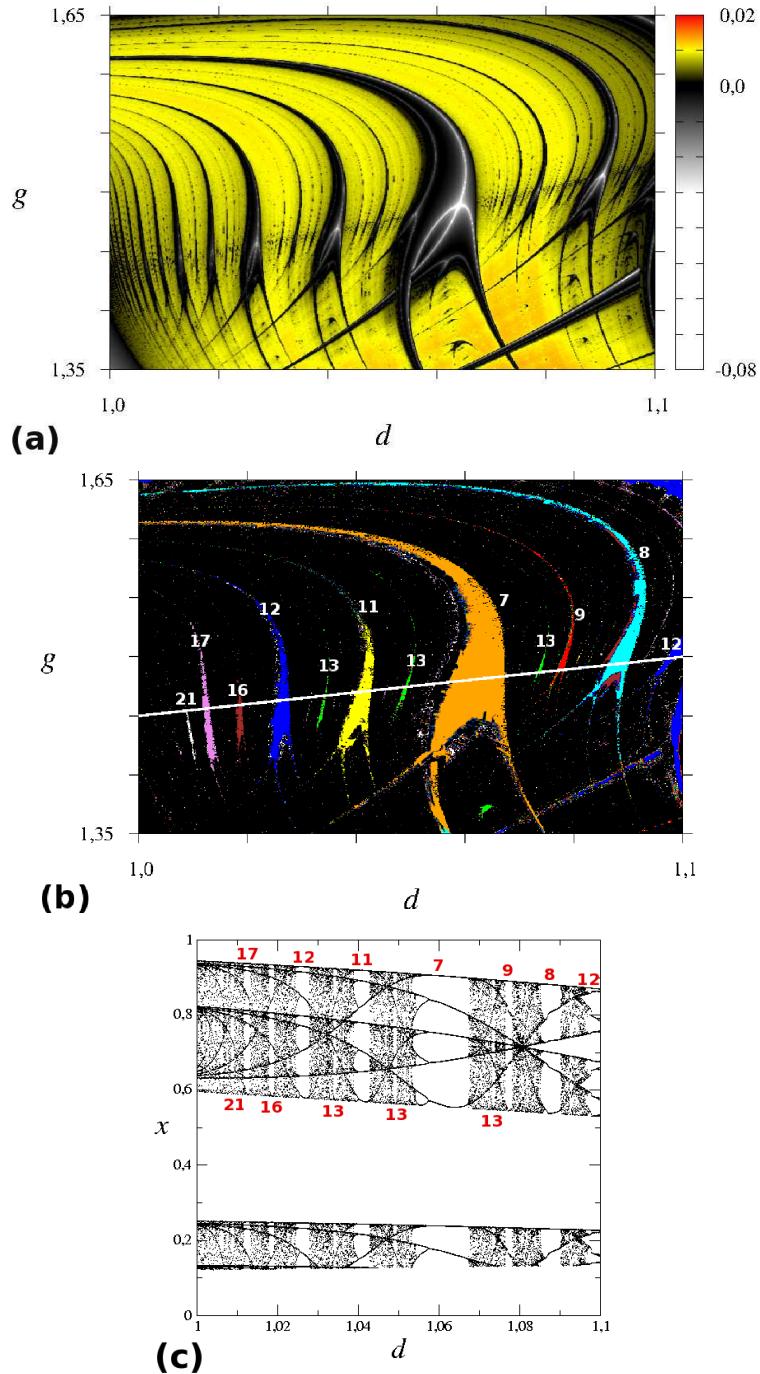


Figura 4.6: Espaços de parâmetros e diagramas de bifurcação do sistema (2.6). Para (a) podemos observar o diagrama do expoente de Lyapunov para $1,0 < d < 1,1$ e $1,35 < g < 1,65$. Em (b) temos o diagrama que representa o valor dos períodos para o mesmo intervalo de valores dos parâmetros. Em (c) temos o diagrama de bifurcação em relação à variável x para $1,0 < d < 1,1$.

4.3 Análise dinâmica para os parâmetros $f \times c$

O parâmetro c refere-se a uma razão entre a taxa de crescimento de células saudáveis pela taxa de crescimento de células tumorais, tal que, quando esta razão é menor que um temos que a taxa de crescimento de células tumorais é maior que a de células saudáveis. A taxa de crescimento de células efetoras depende diretamente da taxa de crescimento de células tumorais, e o parâmetro que quantifica esta grandeza é f . Variando estes dois parâmetros, podemos verificar qual é o comportamento dinâmico do sistema em termos das relações entre a taxa de crescimento de células saudáveis, assim como a taxa de crescimento de células efetoras em termos das tumorais.

Um espaço de parâmetros, referente ao espectro de valores do expoente de Lyapunov obtido para este sistema, com o valor dos parâmetros variando entre $0,4 < c < 0,82$ e $0,65 < f < 1,8$, é mostrado na Fig. 4.7. Podemos observar uma série de estruturas periódicas imersas em regiões caóticas.

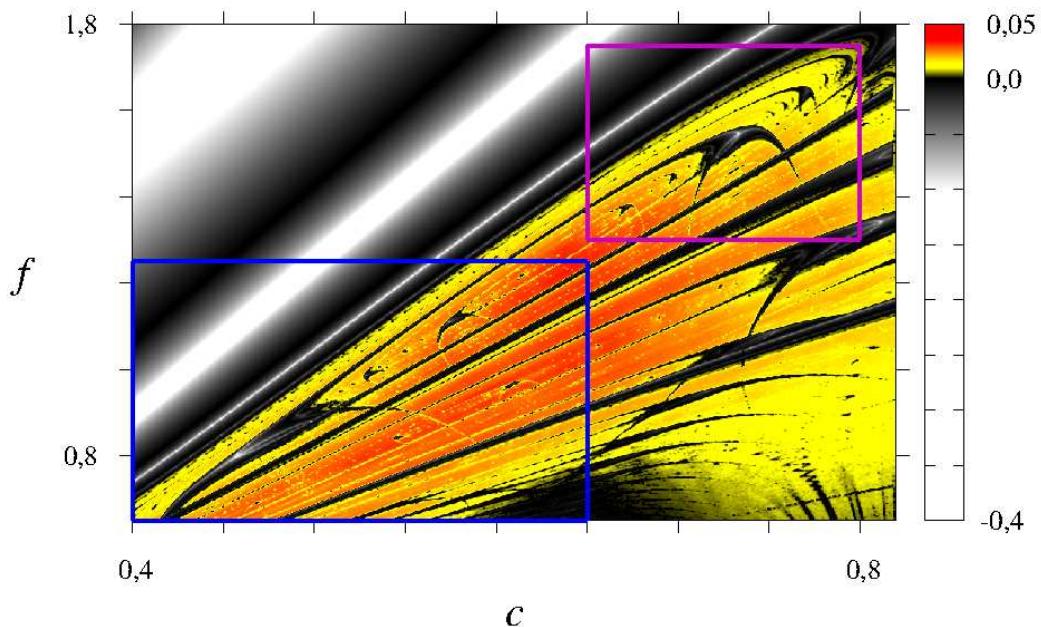


Figura 4.7: Diagrama do expoente de Lyapunov para $0,4 < c < 0,82$ e $0,65 < f < 1,8$.

A caixa violeta da Fig. 4.7 foi ampliada, conforme podemos observar na Fig. 4.8 (a), na qual encontramos estruturas periódicas, tal que seus períodos são mostrados em (b) através de cores, e pelo diagrama de bifurcação (c).

A Fig. 4.9 é uma ampliação da caixa azul da Fig. 4.7, na qual também existem várias estruturas periódicas. Um aspecto importante, observado nas figuras (a) e (b) da Fig. 4.9, é a existência de estruturas periódicas por adição de período, que inicia com período 6 e vai até período 17, o que também é observado no diagrama de bifurcação (c). Para uma melhor visualização do valor dos períodos, na figura (b) houve variação das cores que os representam, tal que podemos observar os seguintes períodos: 12 (laranja), 13 (ciano), 14 (vermelho), 15 (amarelo), 16 (azul), e por fim, 17 (verde).

4.4 Análise dinâmica para os parâmetros $g \times c$

Variar os parâmetros c e g implica em observar o cenário dinâmico proveniente da taxa de crescimento de células saudáveis em termos da taxa de crescimento de células tumorais, c , e também pela quantidade de células efetoras inativadas pelas células tumorais, o que é representado pelo parâmetro g .

Para o intervalo de parâmetros de $0,5 < c < 1,0$ e $-0,5 < g < 1,7$ obtemos a Fig. 4.10 (a) para o maior valor do expoente de Lyapunov e (b) para períodos. Nesta figura também existe uma estrutura que lembra uma espiral, e para estudá-la melhor a caixa azul da figura (a) foi ampliada, e sua ampliação é mostrada em (c), para expoente de Lyapunov, e (d) para períodos, para os parâmetros $0,55 < c < 0,65$ e $0,4 < g < 1,3$. A relação de períodos observada na Fig. 4.3 se repete na Fig. 4.10 (d), isto é, existe uma lei de formação por acréscimo de período da forma $4 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow 5 \rightarrow 6 \rightarrow 6 \rightarrow \dots$, no sentido horário.

Outro espaço de parâmetros analisado foi o referente à Fig. 4.11, para $0,65 < c < 0,8$ e $-0,8 < g < 0,25$, no qual podemos observar uma série de estruturas periódicas (a), nas quais os períodos variam de 5, 6, 7, 8, 9, 10 até 11, como podemos observar em (b), e também no diagrama de bifurcação dos pontos sobre a reta laranja, onde $0,717 < c < 0,733$.

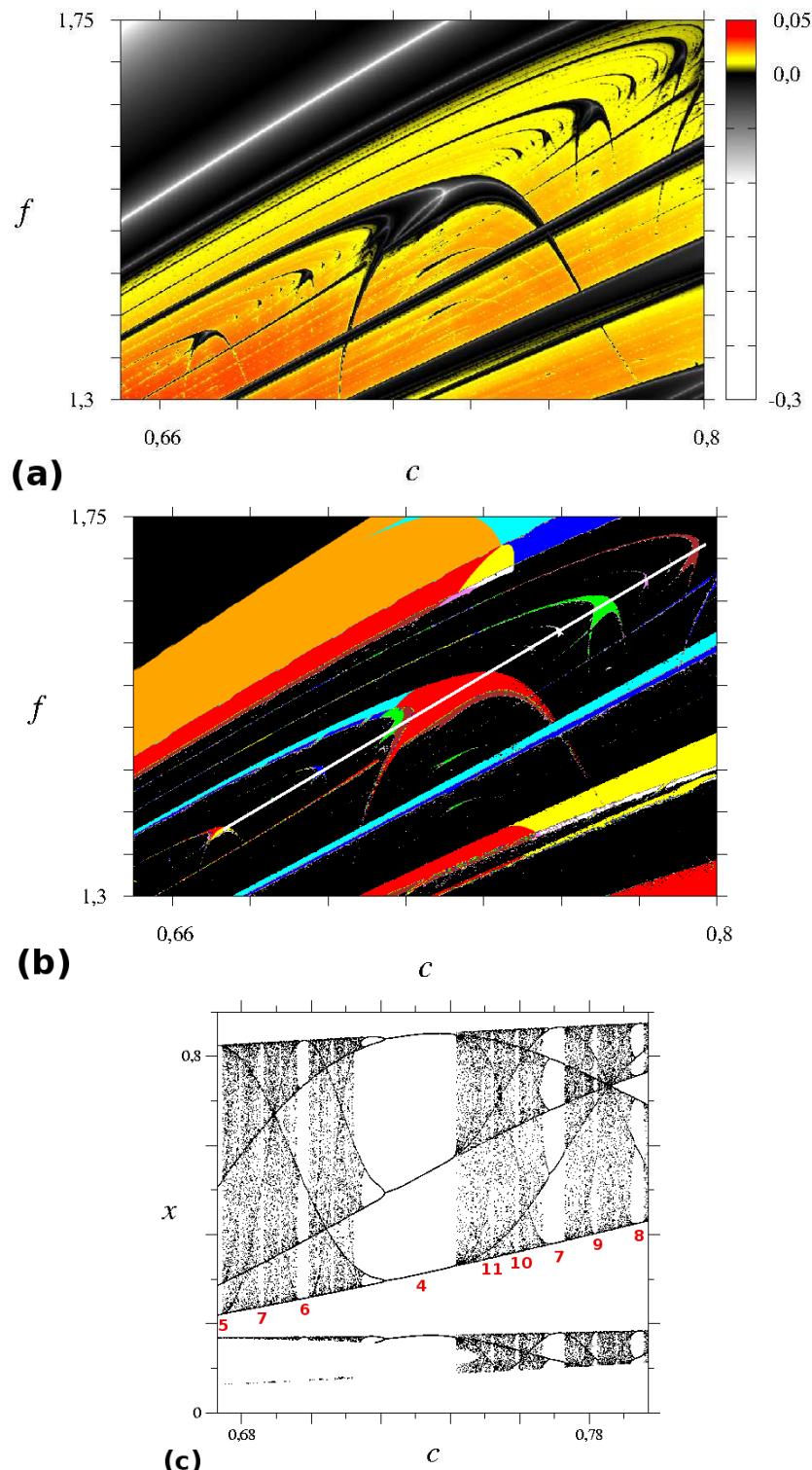


Figura 4.8: Espaços de parâmetros e diagramas de bifurcação do sistema (2.6). Para (a) podemos observar o diagrama do expoente de Lyapunov para $0,65 < c < 0,8$ e $1,3 < f < 1,75$. Em (b) temos o diagrama que representa o valor dos períodos para o mesmo intervalo de valores dos parâmetros, em (c) o diagrama de bifurcação para os pontos sobre a linha branca de (b), no qual os valores assumidos para c são $0,673 < c < 0,797$.

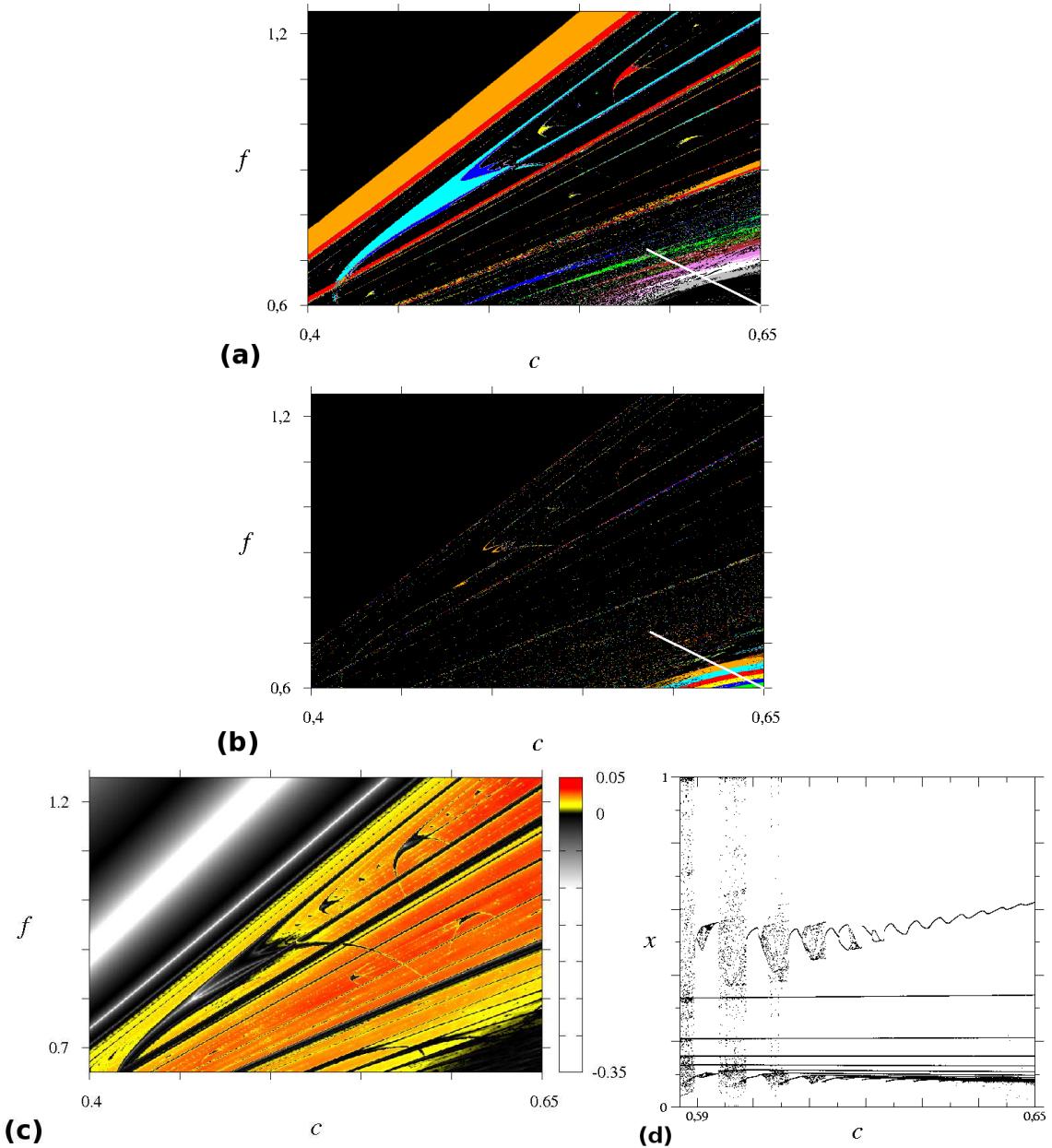


Figura 4.9: Espaços de parâmetros e diagramas de bifurcação do sistema (2.6). Para (a) podemos observar o diagrama que representa o valor dos períodos para $0,4 < c < 0,65$ e $0,65 < f < 1,25$, no qual as cores identificam os períodos estipulados no início do capítulo. Em (b) apresentamos outro diagrama de períodos para o mesmo intervalo da parâmetros, no qual as cores identificam, respectivamente, os períodos 12 (laranja), 13 (ciano), 14 (vermelho), 15 (amarelo), 16 (azul), e por fim, 17 (verde). Para (b) temos o diagrama do expoente de Lyapunov o para o mesmo intervalo de valores dos parâmetro, e para (d) o diagrama de bifurcação para os pontos sobre a linha branca de (a) e (b), no qual os valores assumidos para c são $0,587 < c < 0,65$.

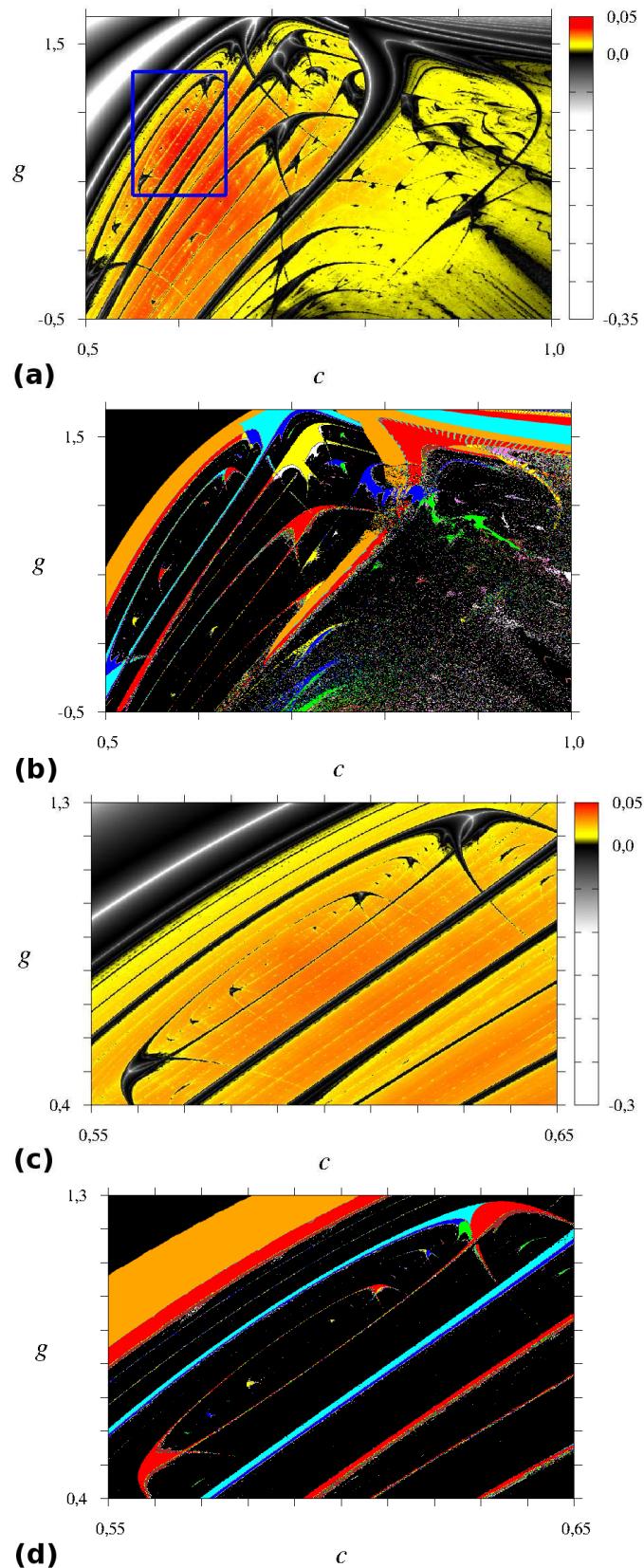


Figura 4.10: Espaços de parâmetros e diagramas de bifurcação do sistema (2.6). Para (a) podemos observar o diagrama do expoente de Lyapunov para $0,5 < c < 1,0$ e $-0,5 < g < 1,7$, e em (b) temos o diagrama que representa o valor dos períodos para o mesmo intervalo de valores dos parâmetros. Na figura (c) temos a ampliação da caixa azul de (a) para podemos observar o diagrama do expoente de Lyapunov para $0,55 < c < 0,65$ e $0,4 < g < 1,3$, e em (d) temos o diagrama que representa o valor dos períodos.

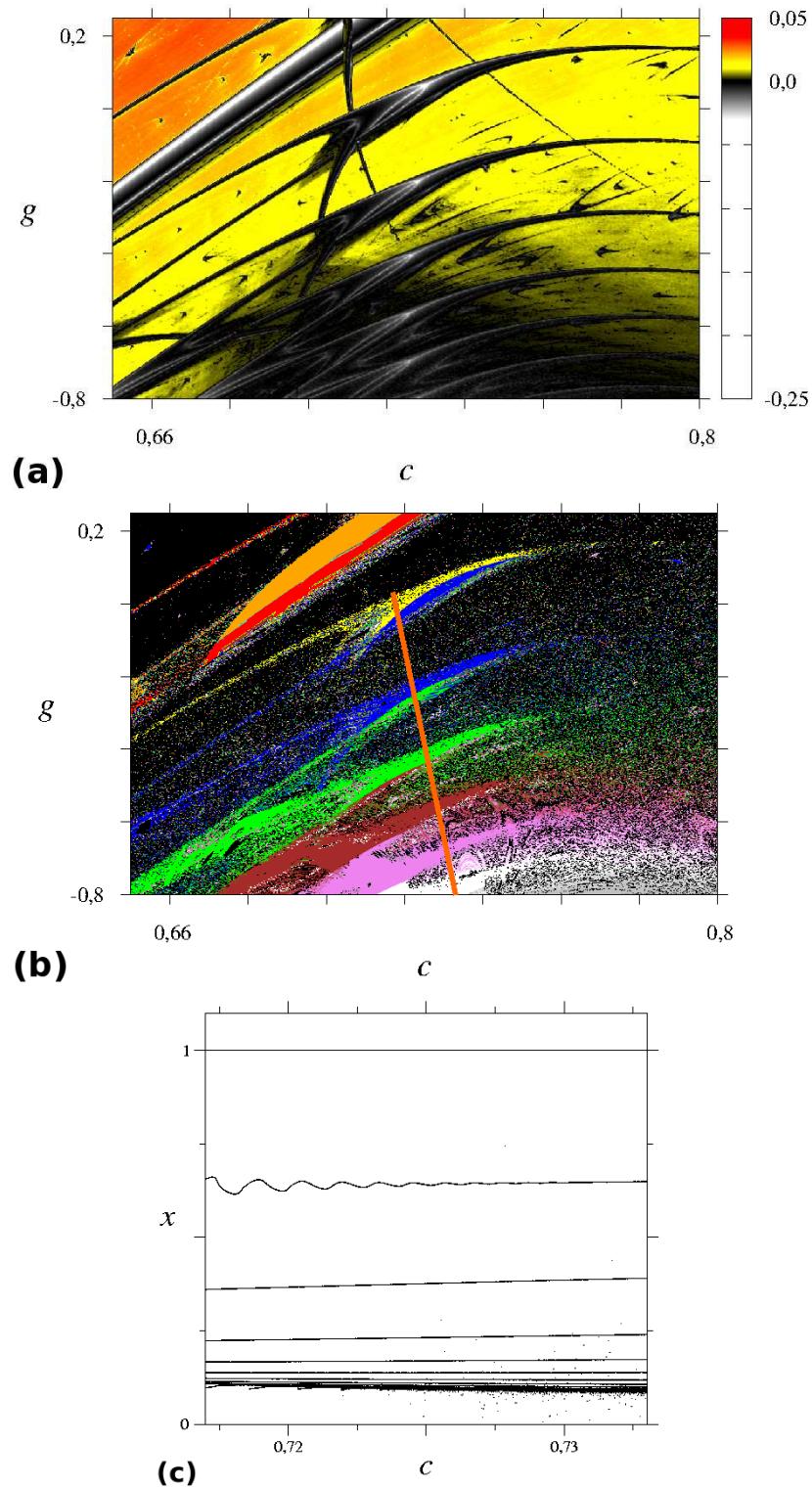


Figura 4.11: Espaços de parâmetros e diagramas de bifurcação do sistema (2.6). Para (a) podemos observar o diagrama do expoente de Lyapunov para $0,65 < c < 0,8$ e $-0,8 < g < 0,25$. Em (b) temos o diagrama que representa o valor dos períodos para o mesmo intervalo de valores dos parâmetros, em em (c) o diagrama de bifurcação para os pontos sobre a linha branca de (b), no qual os valores assumidos para c são $0,717 < c < 0,733$.

Capítulo 5

Conclusões

O sistema dinâmico de crescimento de tumores que, em nosso trabalho, corresponde a um conjunto de três equações autônomas, diferenciais, de primeira ordem e não lineares (2.6), modela a interação entre populações de células tumorais, de células saudáveis e também de células efetoras. Este conjunto de equações foi obtido por uma compilação de características de outros sistemas de interação entre populações.

Analiticamente, foi possível encontrar três pontos de equilíbrio. Para um destes pontos foi calculada a matriz Jacobiana, a partir da qual puderam ser encontrados os respectivos autovalores. Assim, este ponto pode ser caracterizado como instável, o que indica que o sistema pode apresentar caos e periodicidade.

Os resultados numéricos foram obtidos, basicamente, por meio de diagramas de bifurcação e espaços de parâmetros bidimensionais. Para o espaço de parâmetros, dois deles foram variados e plotados num gráfico, cuja escala de cores utilizada para representar a terceira dimensão, corresponde a alguma grandeza de interesse. As grandezas de interesse para este trabalho são o expoente de Lyapunov e o valor do período. Os períodos foram calculados por meio da contagem dos máximos locais para a variável x , e os expoentes de Lyapunov foram plotados de maneira que podemos identificar as curvas superestáveis das estruturas, a partir das quais podemos observar a variação de período dentro de uma estrutura periódica utilizando para isto, o espaço de parâmetros no qual é plotado o valor do expoente de Lyapunov.

O valor do passo de integração varia dependendo do método de análise dinâmica escolhido, por exemplo, para os atratores temos que o passo utilizado é 10^{-1} , para os diagramas de bifurcação é 10^{-3} , para os espaços de parâmetros no qual é plotado o expoente de Lyapunov,

seu valor é 10^{-2} , e para os espaços de parâmetros referentes aos períodos, o passo é 10^{-3} . Os valores dos passos foram escolhidos mediante teste numéricos, nos quais observamos que algumas ferramentas utilizadas necessitavam de uma precisão maior no passo de integração do que outras.

Observa-se nos diagramas de espaços de parâmetros que, independentemente do par escolhido, existem várias estruturas periódicas imersas em regiões caóticas, que aparecem organizadas de maneira diferente. No primeiro tipo de organização observamos um arranjo de estruturas que espiralam em torno de um ponto focal, enquanto acontecem bifurcações por adição de período do tipo $4 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow 5 \rightarrow 6 \rightarrow 6 \rightarrow \dots$. No segundo tipo de organização as estruturas periódicas tornam-se menores e menores, enquanto o período é acrescido de uma quantidade fixa, igual uma unidade.

Referências

- [1] L.H.A. Monteiro, *Sistemas Dinâmicos*, Livraria da Física, São Paulo, 2002.
- [2] K.T. Alligood, T.D. Sauer, J.A. Yorke. *Chaos An Introduction to Dynamical Systems*, Springer, Nova York, 1996.
- [3] E. Ott, *Chaos in Dynamical Systems*, Cambridge University Press, Nova York, 2000.
- [4] E.N. Lorenz, *Deterministic Nonperiodic Flow*, Journal of the Atmospheric Sciences **20**, (2), 1963.
- [5] S. S. Cross, *Fractals in pathology*, Journal of Pathology, **182** (1), 1997.
- [6] N. Bellomo, L. Preziosi, *Modelling and mathematical problems related to tumor evolution and its interactions with the immune system*, Mathematical and Computer Modelling, **32**, 2000.
- [7] J. T. Wu, H. M. Byrne, D. H. Kirn, L. M. Wein, *Modelling and analysis of a virus that replicates selectively in tumor cells*, Bulletin of Mathematical Biology **63**, 2001.
- [8] S. Tohya, A. Mochizuki, S. Imayama, Y. Iwasa, *On rugged shape of skin tumor (basal cell carcinoma)*, Journal of Theoretical Biology, **194**, 1998.
- [9] S . C. Ferreira Jr., M. L. Martins, M. J. Vilela, *A growth model for primary cancer*, Physica A **261**, 1998.
- [10] R. K. Sachs, L. R. Hlatky e P. Hahnefeldt, *Simple ODE models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment*, Mathematical and Computer Modelling, **33**, 2001.
- [11] Instituto Nacional de Câncer <<http://www2.inca.gov.br/>> acessado em 10 de julho de 2012.

[12] G.J. Pettet, C.P. Please, M.J. Tindall, D.L.S. McElwain, *The migration of cells in multicell tumor spheroids*, Bulletin of Mathematical Biology **63**, 2001 (231-257).

[13] S.C. Ferreira Jr., M.L. Martins, M. J. Vilela, *Reaction-diffusion model for the growth of avascular tumor*, Physical Review E **65**, 021907, 2002.

[14] V.A. Kuznetsov, I.A. Makalkin, M.A. Taylor, A.S. Perelson, *Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis*, Bulletin of Mathematical Biology **56**, 1994 (295-321).

[15] L.G. de Pillis, A. Radunskaya, *The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study*, Mathematical and Computer Modelling **37**, 2003 (1221-1244).

[16] T.R. Malthus. *An essay on the principle of population*, 1798.

[17] A.J. Lotka. *Elements of Physical Biology*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1925.

[18] V. Volterra. *Variazionie fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi*, Memory Academy Lincei, 1926 (31-113).

[19] P.F. Verhulst. *Notice sur la loi que la population pursuit dans son accroissement*, Correspondance Mathématique et Physique 10, 1838 (113-121).

[20] J.D. Murray. *Mathematical Biology*, Springer, 1993.

[21] M. Itik, S.P. Banks *Chaos in a three-dimensional cancer model*, International Journal of Bifurcation and Chaos, **20** (1), 2010 (71-79).

[22] S. Wiggins. *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*, Springer-Verlag, Nova York, 1990.

[23] C. Bonatto, J.A.C. Gallas, *Accumulation Boundaries: Codimension-two Accumulation of Accumulations in Phase Diagrams of Semiconductor Lasers, Electric Circuits, Atmospheric and Chemical Oscillators*, Philosophical Transactions of the Royal Society A **336**, 2007 (505-517).

[24] C. Bonatto, J.A.C. Gallas, *Accumulations horizons and period adding cascades in optically injected semiconductor lasers*, Physical Review E **75**, 2007.

[25] J. A. C. Gallas, *The structure of infinite periodic and chaotic hub cascades in phase diagrams of simple autonomous flows*, International Journal of Bifurcation and Chaos, **20** (2), 2010 (197-211).

[26] C. Stegemann, H.A. Albuquerque, P.C. Rech, *Some Two-dimensional Parameter Spaces of a Chua System with Cubic Nonlinearity*, Chaos **20** (2), 023103, 2010.

[27] E.R. Viana Jr., R.M. Rubinger, H.A. Albuquerque, A.G. de Oliveira, G.M. Ribeiro, *High-resolution Parameter Space of an Experimental Chaotic Circuit*, Chaos **20**, (2), 023110, 2010.

[28] C. Stegemann, H.A. Albuquerque, P.C. Rech, *Lyapunov exponent diagrams of a 4-dimensional Chua system*, Chaos **21** (3), 033105, 2011.

[29] C. Bonatto, J. A. C. Gallas, Phys. Physical Review Letters **101**, 054101, 2008.

[30] A. Celestino, C. Manchein, H. A. Albuquerque, M. W. Beims, Physical Review Letters **106**, 234101, 2011.

[31] H.A. Albuquerque, P.C. Rech, *Spiral periodic structure inside chaotic region in parameter-space of a Chua circuit*, International Journal of Circuit Theory and Applications **40** (2), 2012 (189-194).

[32] D. Ruelle, F. Takens. *On the nature of turbulence*, Communications in Mathematical Physics , **20** (3), 1971 (167-192).

[33] N.F. Ferrara, C.P.C. Prado. *Caos, Uma Introdução*, Edgard Blöcher Ltda, São Paulo, 1995.