



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL

INSTITUTO DE FÍSICA - IF UFAL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

DEMITRY MESSIAS SANTOS

Modelo Não-Linear para Resposta Imunológica

Maceió - AL

2017

Demetry Messias Santos

Modelo Não-Linear para Resposta Imunológica

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós Graduação do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas.

Orientador: Prof. Dr. Iram Marcelo Gleria-
Coorientador: Prof. Dr. Askery Alexandre
Canabarro Barbosa da Silva

Maceió - AL

2017

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central

Bibliotecária Responsável: Janaina Xisto de Barros Lima

S237m Santos, Demitry Messias.
Modelo não linear para resposta imunológica / Demitry Messias Santos. –
2017.
59 f. : il., tabs e gráfs.

Orientador: Iram Marcelo Gleria.
Dissertação (Mestrado em Física) – Universidade Federal de Alagoas.
Instituto de Física. Programa de Pós-Graduação em Física. Maceió, 2017.

Bibliografia: f. 58-59.

1. Equações diferenciais com retardo. 2. Modelagem matemática. 3. Resposta imune. I. Título

CDU: 53:517.987.5

**PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

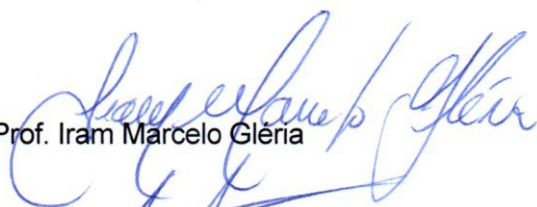
“Modelo Não-Linear para Resposta Imunológica”

por

Demityr Messias Santos

A Banca Examinadora composta pelos professores Iram Marcelo Gléria (orientador), do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas, Askery Alexandre C. Barbosa da Silva, (co-orientador), do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas, Vinícius Manzoni Vieira, do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas e Carlos Argolo Pereira Alves, do Instituto Federal de Alagoas consideram o candidato aprovado com grau “A”.

Maceió, 07 de março de 2017



Prof. Iram Marcelo Gléria



Prof. Askery Alexandre C. Barbosa da Silva



Prof. Vinícius Manzoni Vieira



Prof. Carlos Argolo Pereira Alves

Agradecimentos

A realização de um trabalho deste porte é árdua, mas recompensadora; difícil, mas gratificante. Porém, principalmente, conjunta, direta ou indiretamente. Ainda que tenha pessoalmente feito o todo o labor até a versão final deste projeto, e que me recaia todas as graças por sua conclusão, me vejo no dever de agradecer àqueles que me acompanharam ao longo dessa intensa jornada.

Ao nosso amado Deus, Jeová, o Princípio e o Fim, por me permitir a vida, as chances e as facilidades que tenho.

Aos meus pais, Mauricio Silva Santos e Iracilda Maria Pires Santos, minha irmã Mayara Rodrigues Barbosa, meu avô Manoel Messias Santos e minha namorada Clara Dafne Alves Farias, devo tudo que tive, possuí e conquistei até então. Minha vitória não é de fato minha sem antes, ser de todos vocês.

Aos meus Orientadores Dr. Iram Marcelo Gléria e Askery Alexandre Canabarro Barbosa da Silva, por me aturarem como somente um pai o faria, e me incentivarem mesmo quando eu próprio não acreditava em mim, genuinamente e sem nenhum ganho pessoal em vista.

Aos meus amigos da querida Rádio Budega, Caroline dos Santos Ruiz, Diego Muniz Pinto, Raphael Barbosa Sardou e Italo Guimarães, por me perdoar e relevar as faltas que tive nos religiosos encontros via Skype por conta dos estudos. Todos vocês estão fisicamente longe, mas dentro do meu coração.

Aos meus amigos Wesley Pinto de Andrade e Wender Lucas Fernandes, por permitirem a tamanha importância que tenho em suas vidas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior - CAPES, por apoiar financeiramente o projeto.

Desejo à todos os meus mais sinceros votos de sucesso, reconhecimento, acertos críticos, saúde, paz e prosperidade.

Muito Obrigado!

Resumo

Neste trabalho, propomos um modelo não linear com atraso para a dinâmica de uma infecção viral e a resposta imunológica, nos baseando na literatura recente sobre o tema. Buscamos ter uma ideia acerca da virulência da infecção e de como agirá o sistema imunológico em virtude da não instantaneidade da resposta do indivíduo infectado, levando em conta o fator de evolução dos agentes infecciosos e o seu posterior tempo de percepção. Utilizando rotinas numéricas adaptadas para a resolução do modelo, manteve-se o foco em seus aspectos estruturais, com análise dos pontos de equilíbrio, bifurcações e regime dinâmico caótico.

Palavras Chave: Equações Diferenciais com Atraso, Resposta Imune, Modelagem Matemática.

Abstract

In this work, we propose a delayed nonlinear model for the dynamics of a viral infection and the immune response, based on the recent literature on the subject. We seek to have an idea about the virulence of the infection and how the immune system will act due to the non-instantaneous response of the infected individual, taking into account the evolution factor of the infectious agents and their subsequent time of perception. Using numerical routines adapted for the resolution of the model, the focus remained on its structural aspects, with analysis of the equilibrium points, bifurcations and chaotic dynamic regime.

Keywords: Delay Differential Equations, Immune response, Mathematical modeling.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Vírus Icosaédrico. Em (1a), a fita vermelha representa o material genético do vírus. Em (1b) fotografia microscópica do Vírus do Papiloma Humano - <i>Human Papiloma Virus - HPV</i>	12
Figura 2 – Vírus Icosaédrico Envelopado. Em (2a), O esquema evidencia as camadas lipídicas que o envolvem, enquanto a fita vermelha representa o material genético do vírus. Em (2b) fotografia microscópica do <i>Pseudorabies virus</i> , causador da Doença de Aujeszky em suínos	13
Figura 3 – Vírus helicoidal. Em (3a), a fita vermelha representa o material genético do vírus. Em (3b), fotografia microscópica do vírus causador do Mosaico do Tabaco, que destrói todas as folhas da planta.	13
Figura 4 – Vírus Helicoidal Envelopado. Em (4a), O esquema evidencia as camadas lipídicas que o envolvem, enquanto a fita vermelha representa o material genético do vírus. Em (4b) fotografia microscópica de um vírus da família <i>Rhabdoviridae</i> , causador da estomatite vesicular	14
Figura 5 – Vírus Bacteriófagos. Em (5a), Esquema representando o capsídeo, cauda e fibras proteicas de apoio. Em (5b) fotografia microscópica do <i>Synechococcus Phage</i> , família <i>Myoviridae</i>	15
Figura 6 – Coeficiente de mortalidade padronizado de aids (/100 mil habitantes) segundo (7a) UF e capital de residência e (7b) região de residência entre 2006-2015.	17
Figura 7 – Casos notificados e confirmados de febre de chikungunya por município de notificação, até a Semana Epidemiológica: (6a) 23 e (6b) 37.	18
Figura 8 – Retrato de Fase das equações (2.9) e (2.10). Quanto maior a elipse, maior será a energia mecânica do sistema massa-mola.	23
Figura 9 – Diagrama de bifurcação de (2.33), mostrando uma bifurcação tangente	32
Figura 10 – Diagrama de bifurcação de (2.34), mostrando uma bifurcação transcítica.	33
Figura 11 – Diagrama de bifurcação mostrando a bifurcação forquilha (11a) subcrítica e (11b) supercrítica.	34
Figura 12 – Diagramas de bifurcação mostrando a bifurcação de Hopf (12a) supercrítica e (12b) subcrítica.	36
Figura 13 – Diagrama de bifurcações para o mapa logístico. Cada ponto no gráfico representa um máximo das órbitas da dinâmica do mapa.	38
Figura 14 – Retratos de Fase para o caso $\tau_1 = \tau_2 = \tau$. Em 14a, $\tau = 0$, em 14b, $\tau = 0,2$, em 14c, $\tau = 5$, e em 14d, $\tau = 15$. Em todos os casos, $\alpha = 0,05$.	60
Figura 15 – Máxima amplitude de $z(t)$ como uma função de τ para o modelo (3.1) (15a) e como função de τ_1 , mantendo $\tau_2 = 0$ para o modelo (3.2) (15b).	61

Figura 16 – Máximos de $z(t)$ como função de τ_1 para τ_2 fixo. A presença de τ_2 não nulo leva o modelo (3.2) ao comportamento caótico. Em (16a), $\tau_2 = 5$. Em (16b), $\tau_2 = 10$. Em (16c), $\tau_2 = 15$. Em (16d), $\tau_2 = 20$ 62

Sumário

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Vírus	11
1.1.1	Tipos de Vírus	12
1.2	Sistema Imunológico	15
1.3	Motivação	17
2	EMBASAMENTO TEÓRICO	20
2.1	Sistemas Dinâmicos	20
2.2	Espaço de Estados ou Espaço de Fase	22
2.3	Pontos de Equilíbrio e Estabilidade	23
2.3.1	Estabilidade Linear	24
2.3.2	Classificação dos Pontos de Equilíbrio	27
2.3.3	Linearização e Estabilidade Não-Linear	28
2.4	Ciclos Limite	30
2.5	Bifurcações	30
2.5.1	Bifurcação Tangente (Sela-Nó ou de Dobra)	31
2.5.2	Bifurcação Transcrítica	32
2.5.3	Bifurcação de Forquilha (<i>Pitchfork, Cusp</i>)	33
2.5.4	Bifurcação de Hopf	34
2.6	Caos	36
2.7	Métodos Numéricos	37
2.7.1	Métodos de Passos Simples	38
2.7.2	Métodos de Taylor	40
2.7.3	Métodos de Runge-Kutta	41
2.8	Equações Diferenciais com Retardo	44
2.8.1	Estabilidade e Linearização de EDRs	45
2.8.2	Método de Runge-Kutta para EDRs	52
3	MODELO E RESULTADOS	55
3.1	O Modelo	55
3.2	Resultados	57
3.2.1	Pontos de equilíbrio para $\tau_{1,2} = 0$	57
3.2.2	Influência do Tempo de Retardo	59
4	CONCLUSÃO	63

REFERÊNCIAS	64
--------------------------	-----------

1 Introdução

Neste capítulo, é apresentado um pouco sobre os conceitos biológicos envolvidos no trabalho, bem como a motivação necessária para realizá-lo. A seção 1.1 Traz uma introdução aos vírus, bem como sua classificação, imagens e esquemas. Já a seção 1.2 fala acerca do sistema imunológico, seu funcionamento e alguns de seus agentes. Por fim, a seção 1.3 traz alguns dados epidemiológicos relevantes sobre o quadro atual de contágio de enfermidades no país.

1.1 Vírus

Vírus são pequenos agentes infecciosos, com seu tamanho medindo entre 20-300 nm, vistos portanto apenas com auxílio de um microscópio eletrônico. Do ponto de vista biológico, os vírus são até o momento seres mais simples em sua constituição, sendo acelulares e formados apenas por um envoltório protéico formado por uma ou mais proteínas abrigando seu genoma na forma de ácidos nucleicos (DNA ou RNA). Frequentemente, sua armação pode conter um “envelope” formado por uma bicamada lipídica mais complexa. Não são considerados organismos vivos por não possuírem organelas (são compartimentos delimitados por membrana que têm papéis específicos a desempenhar na função global de uma célula. As organelas trabalham de maneira integrada, cada uma assumindo uma ou mais funções celulares) nem ribossomos (Trata-se de um complexo macro-molecular que asseguram a síntese proteica através da informação genética que lhes chega do DNA transcrito na forma de RNA mensageiro), além de não apresentar todo o potencial bioquímico para gerar energia metabólica. [1]

Os vírus são incapazes de crescer ou se dividir e, quando estão fora de algum meio intranuclear, ficam totalmente inertes. Entretanto, detêm a capacidade de infectar seres vivos de todos os reinos, representando assim a maior diversidade biológica existente, maior do que plantas, fungos, bactérias e animais juntos.

Uma vez que tenha infectado uma célula, o vírus começa a se reproduzir, e sua capacidade de replicação é impressionante. Um único vírus pode, em poucas horas, gerar milhares de vírus novos prontos para encontrar novos hospedeiros.

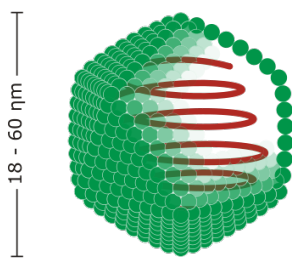
Pouco se sabe sobre a origem dos vírus. As principais hipóteses formuladas remetem à Evolução química de seres diferentes na sopa primordial que veio a dar origem aos primeiros organismos unicelulares. Outra corrente afirma ser possível que tenha havido uma evolução retrógrada de antigos parasitas celulares existentes. Ainda, uma terceira e tida como mais provável linha de pensamento acredita na possibilidade de os vírus

serem parte da organização celular de seus próprios hospedeiros que desenvolveram uma função autônoma, dada a semelhança do genoma viral e a sequência de genes celulares que produzem proteínas funcionais.

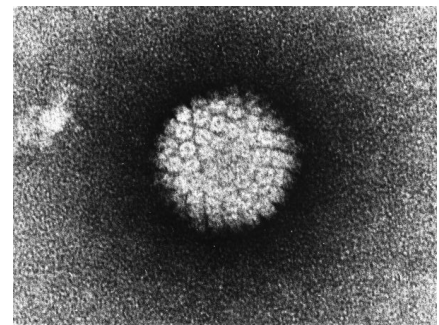
1.1.1 Tipos de Vírus

Os vírus são classificados em sua morfologia de acordo a forma geométrica de seu capsídeo (ou seja, seu envoltório formado por proteínas) e com a presença ou não de um envelope lipídico. Abaixo, uma breve descrição de cada um deles, com imagens e esquematizações:

- **Vírus Icosaédricos:** Sendo um vírus mais comuns, os vírus icosaédricos são os menores conhecidos, com diâmetro que varia entre 18-60 ηm . São capazes de infectar todos os grupos de seres vivos, com exceção dos seres do grupo *Archea*.



(a) Esquema de Vírus Icosaédrico

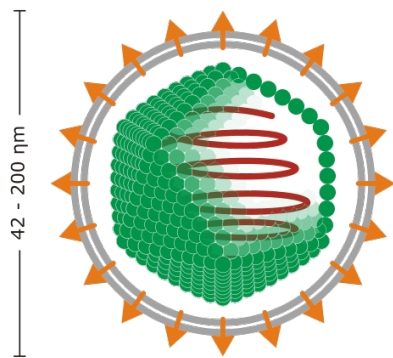


(b) Vírus do Papiloma Humano - HPV

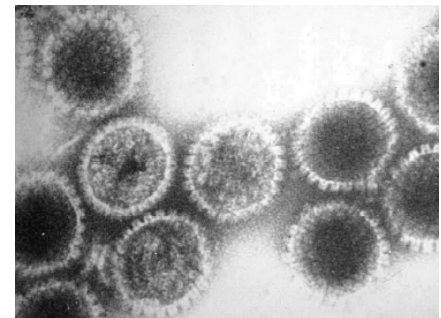
Figura 1 – Vírus Icosaédrico. Em (1a), a fita vermelha representa o material genético do vírus. Em (1b) fotografia microscópica do Vírus do Papiloma Humano - *Human Papiloma Virus* - HPV.

Fonte – [2]

- **Vírus Icosaédricos Envelopados:** Substancialmente maiores que seu antecessor, os vírus icosaédricos envelopados não são pouco comuns como vírus de animais, excetuando as famílias *Herpesviridae*, *Flaviviridae*, *Togaviridae*. Em humanos, podem vir a causar herpes, febre amarela, febre Mayaro, dengue e chikungunya. Não são conhecidos vírus de plantas que tenham essa forma.



(a) Esquema de Vírus Icosaédrico Envelopado

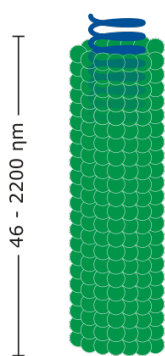


(b) *Pseudorabies virus* - PRV

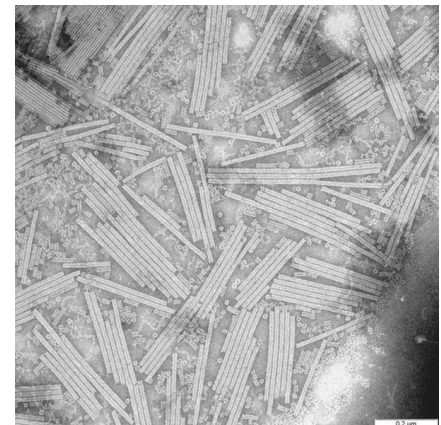
Figura 2 – Vírus Icosaédrico Envelopado. Em (2a), O esquema evidencia as camadas lipídicas que o envolvem, enquanto a fita vermelha representa o material genético do vírus. Em (2b) fotografia microscópica do *Pseudorabies virus*, causador da Doença de Aujeszky em suínos

Fonte – [2]

- **Vírus Helicoidais:** As partículas virais helicoidais são muito comuns entre os vírus que infectam plantas. Seu tamanho varia entre 40 e 2200 ηm . Além das plantas, costumam infectar bactérias e seres do grupo *Archea*. Os vírus deste tipo podem ter a forma de um bastão simples (comumente as menores) ou de um filamento sinuoso (frequentemente as maiores).



(a) Esquema de Vírus Helicoidal

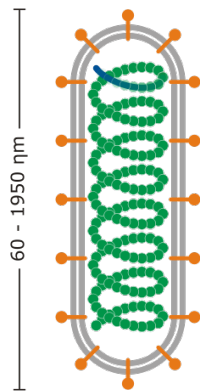


(b) Vírus da família *Virgaviridae*

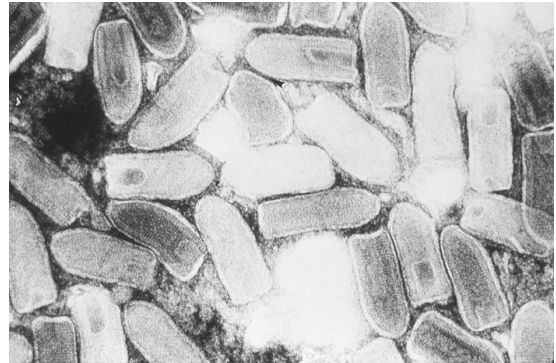
Figura 3 – Vírus helicoidal. Em (3a), a fita vermelha representa o material genético do vírus. Em (3b), fotografia microscópica do vírus causador do Mosaico do Tabaco, que destrói todas as folhas da planta.

Fonte – [2]

- **Vírus Helicoidais Envelopados:** Os vírus helicoidais envelopados podem se apresentar nos formatos esférico, filamentoso ou no formato de “bala de revólver”. Quando algumas famílias desse vírus infecta humanos, os podem causar enfermidades como sarampo, gripe, raiva e ebola. tem entre 60 e 1950 ηm .



(a) Esquema de Vírus Helicoidal Envelopado.



(b) Vírus da família *Rhabdoviridae*

Figura 4 – Vírus Helicoidal Envelopado. Em (4a), O esquema evidencia as camadas lipídicas que o envolvem, enquanto a fita vermelha representa o material genético do vírus. Em (4b) fotografia microscópica de um vírus da família *Rhabdoviridae*, causador da estomatite vesicular

Fonte – [2]

- **Vírus Bacteriófagos:** Os Vírus Bacteriófagos são os mais conhecidos entre os vírus de morfologia complexa. Também conhecidos como fagos, são compostos por uma “cabeça” (capsídeo) que tem simetria isométrica ou alongada ligada a uma cauda helicoidal, que pode ser longa e contrátil. Na extremidade de sua cauda podem ser encontradas algumas fibras proteicas que atuam como apoiadores, mediando o contato entre o vírus e a célula. O capsídeo pode ter entre 50 - 110 ηm de diâmetro, enquanto a cauda pode ter de 80 - 455 ηm . Famílias variantes desse vírus não apresentam a cauda alongada, enquanto outros não a têm contrátil. Vírus bacteriófagos infectam exclusivamente bactérias e archea.

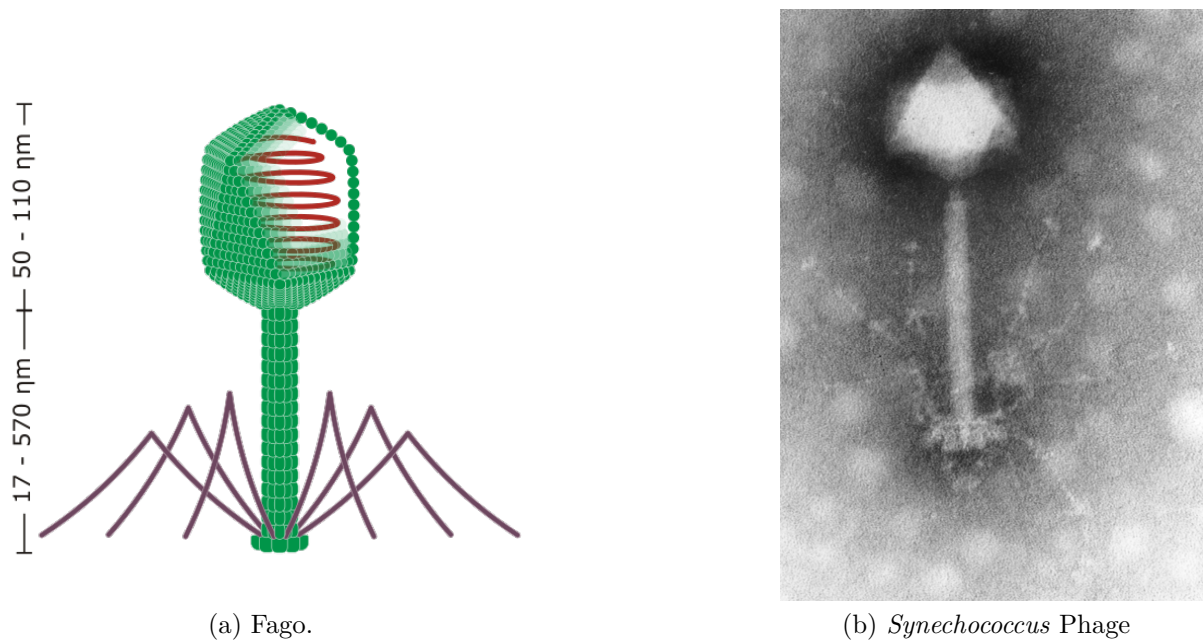


Figura 5 – Vírus Bacteriófagos. Em (5a), Esquema representando o capsídeo, cauda e fibras proteicas de apoio. Em (5b) fotografia microscópica do *Synechococcus* Phage, família *Myoviridae*

Fonte – [2]

Os vírus podem ainda mudar seu código genético em geral de maneira mais rápida que os seres vivos, seja por meio de mutações ou de recombinações. As mutações podem ocorrer espontaneamente devido ao processo de replicação viral, ou podem ser induzidas mediante a interação do vírus com elementos químicos ou radiação ao qual ele é sensível. As recombinações, ou seja, interações entre dois genomas diferentes ocorrem em vírus que tem DNA como seu material genético, e podem ocorrer por meio da infecção de dois vírus diferentes do mesmo tipo.

1.2 Sistema Imunológico

O *Sistema Imune* ou *Sistema Imunológico* é um conjunto de células, tecidos e estruturas biológicas presentes em alguns seres vivos, notadamente nos vertebrados superiores. Sua função fisiológica é, principalmente, proteger o corpo de elementos infecciosos, sejam estes elementos substâncias ou microorganismos de qualquer natureza que são alheios ao corpo. Porém, além da função de defesa, também cabe ao sistema imunológico a função de "limpeza" do corpo: retirada de células mortas, rejeição a enxertos, renovação de certas estruturas e até mesmo atividade contra células do próprio corpo de alguma forma alterada (por exemplo, por erros de mitose) são também ações associadas a este sistema. [3], [4]

As células e estruturas do sistema imunológico são altamente organizadas, com funções específicas que variam desde detecção da presença de um agente infeccioso até a destruição desse agente. A resposta coletiva coordenada do sistema imunológico à entrada

de substâncias estranhas é chamada *Resposta Imunológica* ou *Resposta Imune*. A resposta imunológica, desde as interações molecular e celular até o contexto mais amplo de eventos ocorridos depois da detecção de um agente estranho no corpo é o campo de estudo da área conhecida *Imunologia*.

Qualquer microorganismo ou substância que provoque uma resposta imunológica é chamado *imunógeno* ou *antígeno*. Uma vez que o antígeno penetra o corpo, entra em ação o chamado *sistema imunológico inato* (também denominado *imunidade natural, nativa ou inata*): mecanismos de defesa celulares e bioquímicos que estão em vigor desde antes da infecção e são projetados para reagir rapidamente às infecções, de maneira semelhante para infecções repetidas. Seus mecanismos são específicos para grupos de microorganismos e podem não distinguir entre pequenas diferenças nos antígenos.

Se contrapondo à imunidade inata, o sistema imunológico desenvolve respostas imunes que são causadas pela exposição a um agentes infeccioso e se tornam mais eficazes à cada exposição subsequente à este agente. Por ser desenvolvida de maneira à se adaptar à infecção, esta resposta é chamada de *imunidade adaptativa, adquirida ou específica*. As principais características que definem a imunidade adaptativa são a *especificidade*, ou seja, a capacidade de reconhecer diferentes substâncias; e a *memória*, a habilidade de responder mais vigorosamente às exposições repetidas de um mesmo antígeno. Os componentes exclusivos do sistema imune adaptativo são as células conhecidas como *linfócitos* e seus produtos secretados, tais como *anticorpos*. [3] Os linfócitos são classificados em dois tipos:

- Os **Linfócitos B** são as únicas células capazes de produzir anticorpos, que reconhecem os antígenos, neutralizam sua infectividade e se focam neles, ativando mecanismos com o intuito de eliminá-los (por exemplo, produz um conjunto de anticorpos que efetua a fagocitose do microorganismo).
- Os **Linfócitos T**, que desenvolve defesas para antígenos intracelulares como vírus e bactérias que sobrevivem e se proliferam dentro dos fagócitos hospedeiros. Sua defesa consiste na destruição de antígenos nos fagócitos ou na morte de células infectadas, eliminando reservatórios de infecção.

Um μl de sangue contém cerca de 2500 linfócitos; porém, apenas 2% dessas células residem no sangue. O restante se localiza distribuídos pelo corpo e concentrados em órgãos do sistema imune, como o próprio sistema linfático, baço, timo e a medula óssea. estima-se que haja cerca de 10^{12} linfócitos em um ser humano adulto [5]

1.3 Motivação

Como dito anteriormente, vírus podem causar doenças ao infectar seres humanos e animais. Essas doenças, denominadas *viroses* se apresentam como um dos principais males da humanidade; devida a sua rápida replicação e fácil contágio, a viroses podem se tornar epidemias ou pandemias rapidamente. Na figura 6, vemos dados dos Boletins Epidemiológicos do Ministério da Saúde do Brasil referentes à epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - AIDS, que ainda sem cura apresenta dados alarmantes em relação ao óbito de seus hospedeiros.

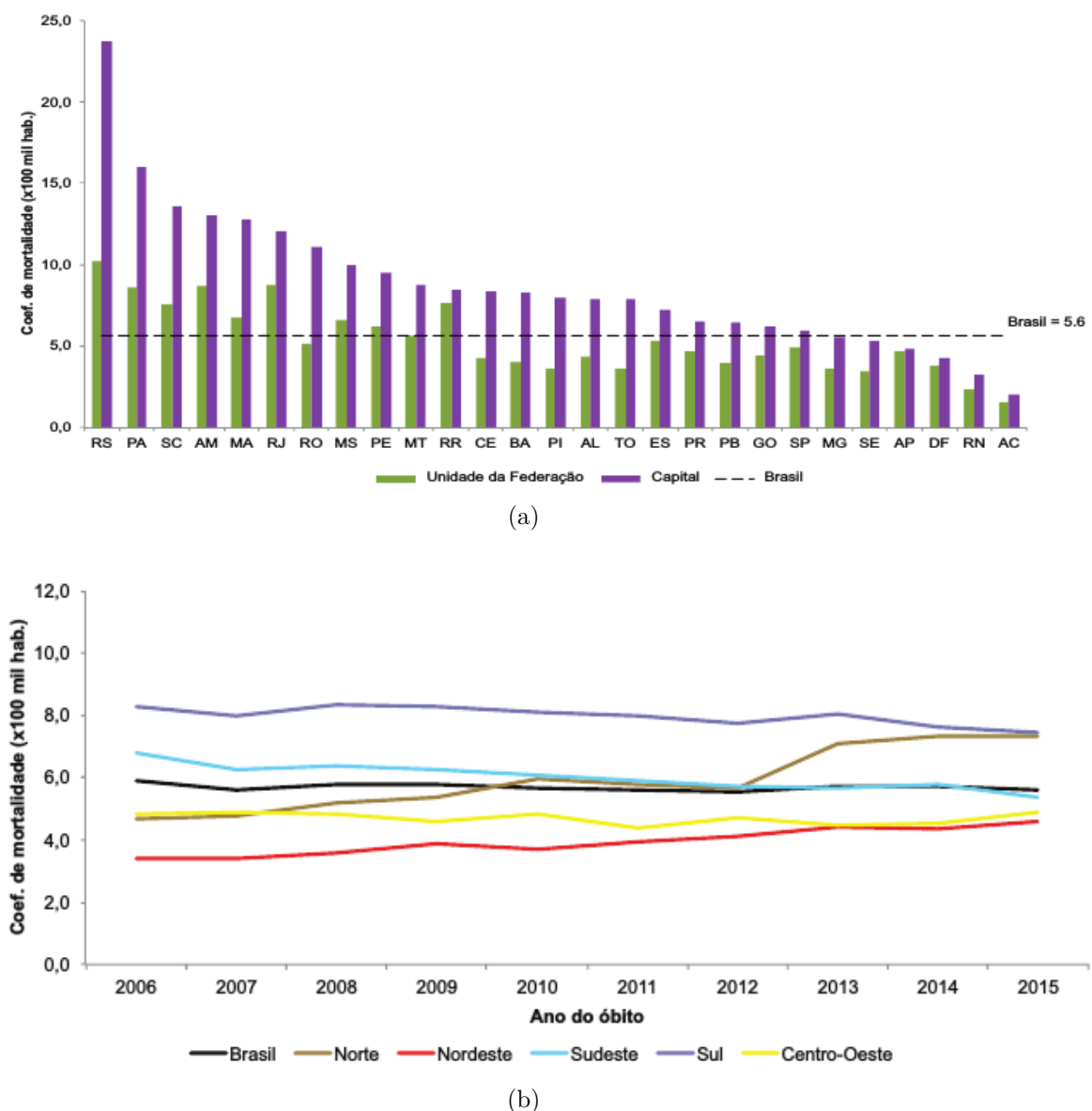
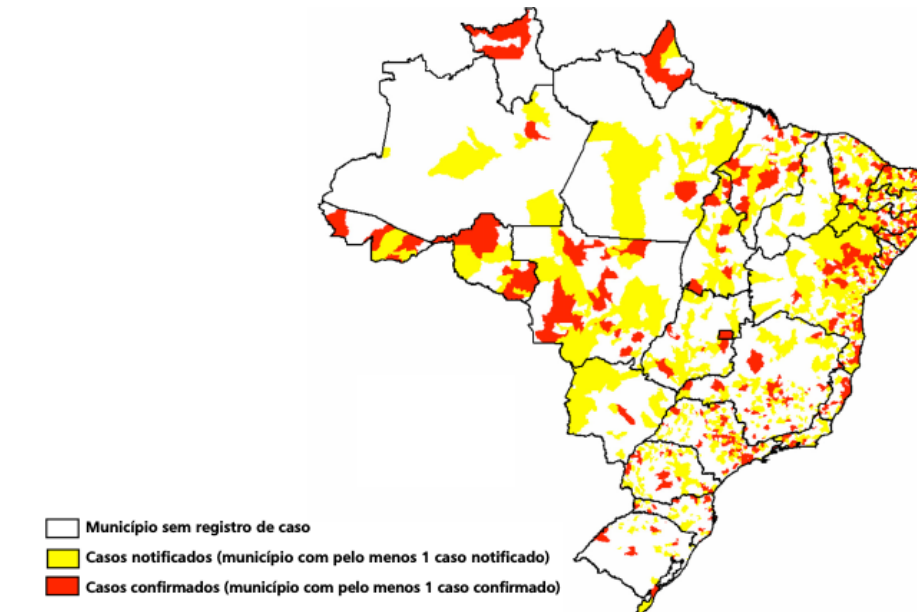


Figura 6 – Coeficiente de mortalidade padronizado de aids (/100 mil habitantes) segundo (7a) UF e capital de residência e (7b) região de residência entre 2006-2015.

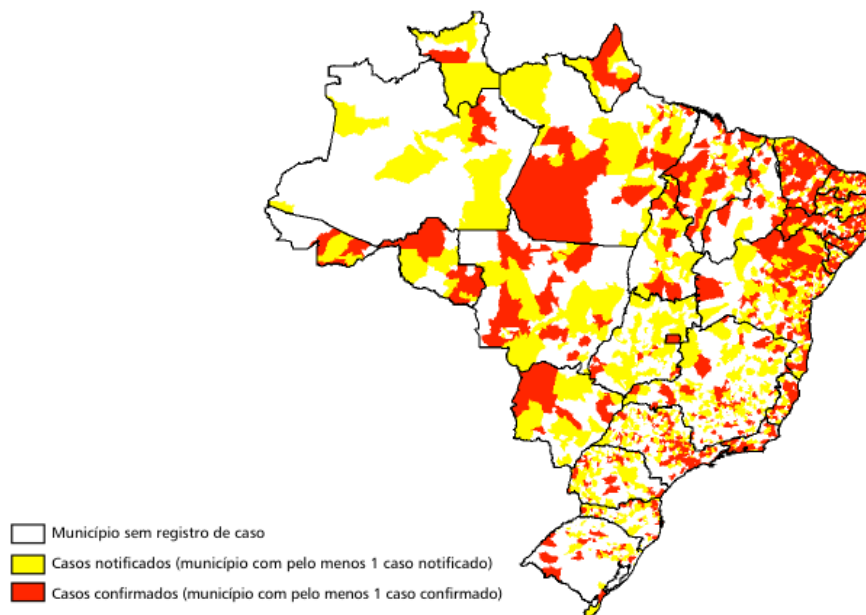
Fonte – [6]

Outra enfermidade causada por vírus é a já conhecida febre chikungunya. Se tornando evidente no país durante os anos de 2015-2016, tem um alto poder de contágio,

devido ao ambiente propício pra a proliferação de seu vetor, o mosquito conhecido como *Aedes aegypti*. A figura 7 mostra os municípios com casos notificados e confirmados nos país durante as semanas 23-37 de 2016.



(a) Semana Epidemiológica 23



(b) Semana Epidemiológica 37

Figura 7 – Casos notificados e confirmados de febre de chikungunya por município de notificação, até a Semana Epidemiológica: (6a) 23 e (6b) 37.

Fonte – [7], [8]

Portanto, se torna evidente o estudo de viroses e suas características. Cientistas ao redor do mundo todo dedicam seu tempo e seus esforços na tentativa de descobrir informações que poderiam ajudar a diminuir ou mesmo eliminar os riscos destes tipos de infecções. Embora biologicamente se conheça massivamente as infecções e seus mecanismos,

ainda é insatisfatório o conhecimento desse fenômeno sob a ótica da Física. Muitos modelos matemáticos com o intuito de compreender a dinâmica viral são feitos com o auxílio de Equações Diferenciais Ordinárias. Embora se possa encontrar em diversos casos, uma aproximação com a realidade, O caráter instantâneo das variações não é capaz de simular com perfeição os fenômenos da natureza que, em sua totalidade, não são instantâneos. Nesse contexto, cabe o destaque às *Equações Diferenciais com Retardo - EDRs*, que garantem a possibilidade de modelar a não-instantaneidade de processos como este.

De acordo com a literatura, o primeiro uso das equações diferenciais com retardo ocorreu em 1948, pelo ecólogo G.E. Hutchinson [9]. Hutchinson percebeu que a já conhecida equação de crescimento de populações atribuída ao matemático Pierre-François Verhulst, também chamada de *Equação Logística*, dada por

$$\frac{dN}{dt'} = N'(t') = N(t')r \left(1 - \frac{N(t')}{K} \right) \quad (1.1)$$

Não serviria para modelar a manutenção de populações de organismos que estocam quantidades adequadas de alimento para posterior consumo. Introduzindo no modelo de crescimento logístico um *tempo de retardo* τ , representando a o tempo necessário para que tal organismo observasse a falta de nutrientes necessários, a equação tornou-se

$$N'(t') = N(t')r \left(1 - \frac{N(t' - \tau)}{K} \right) \quad (1.2)$$

Que apresenta resultados bastante destoantes de (1.1), o que pode ser visto com mais detalhes em [9]. Desde então, equações diferenciais com retardo vêm sendo utilizadas em larga escala, abrangendo problemas que vão desde a área da Saúde e Genética até questões na área da Economia e da própria Física [10]. Maiores detalhes sobre as EDRs serão vistos na seção 2.8, mais adiante.

2 Embasamento Teórico

É objetivo deste capítulo explorar as teorias utilizadas na realização do trabalho. Inicialmente falando sobre sistemas dinâmicos, evidenciam-se conceitos importantes da matemática biológica como espaços de fase, equilíbrio, estabilidade, ciclos limite e bifurcações, encerrando com a demonstração dos métodos numéricos utilizados e considerações acerca das equações diferenciais com retardo.

2.1 Sistemas Dinâmicos

Um *Sistema Dinâmico*, como indicado, é a denominação dada a um conjunto de equações diferenciais, acopladas ou não, que juntas se apresentam como uma regra fixa para descrever a dinâmica de um "ponto" (cujas coordenadas frequentemente representam uma situação física) em um espaço geométrico como funções do tempo.

É mais conveniente escrevermos um sistema de equações diferenciais com n equações (ou seja, n dimensões) de maneira mais compacta como *vetores n -dimensionais*

$$\dot{\vec{x}} = \vec{f}(x, t), \quad (2.1)$$

onde as componentes desse vetor, $\dot{x}_i, i = 1, \dots, n$, representam as variáveis do sistema, enquanto $f_i(t, x_1, \dots, x_n), i = 1, \dots, n$ representam as equações que o compõem.

Comumente, os sistemas dinâmicos são classificados de vários tipos, a depender de suas características:

- quanto à sua dependência da variável temporal, são considerados *autônomos* ou *não-autônomos*;
- quanto à sua variável temporal, são considerados *discretos* ou *contínuos*;
- quanto ao seu tipo, são considerados *lineares* ou *não-lineares*;

Os sistemas chamados *autônomos* não dependem do tempo explicitamente, e *não-autônomo* caso contrário. Por exemplo, o sistema de duas equações:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \dot{x} = f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= \dot{y} = g(x, y) \end{aligned} \quad (2.2)$$

é um sistema autônomo a menos que as funções f e g sejam definidas como $f = f(t, x, y)$ e $g = g(t, x, y)$.

Um sistema não-autônomo pode ser transformado em um autônomo por meio da introdução de uma nova variável representando o tempo t no sistema. Adicionalmente, um sistema que conte com uma ou mais equações diferenciais de nível mais alto que o primeiro pode ser reduzido para um sistema com equações diferenciais de primeira ordem bastando para isso que se introduza novas variáveis representando derivadas. Exemplificando esses procedimentos, tomemos como alvo a equação de movimento de um oscilador harmônico amortecido e forçado abaixo:

$$\ddot{x} + \gamma\dot{x} + \omega_0^2 x = F_0/m \cos(\omega t), \quad (2.3)$$

onde $\gamma, \omega_0, F_0, m, \omega$ são constantes do movimento. Se fizermos $z = t, \dot{z} = 1, y = \dot{x}$, transformamos (2.3) em:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= y, \\ \dot{y} &= f(x, y, z) = (F_0/m) \cos(\omega z) - \gamma y - \omega_0^2 x, \\ \dot{z} &= 1, \end{aligned} \quad (2.4)$$

que se constitui agora em um sistema autônomo com 3 equações diferenciais ordinárias de primeira ordem acopladas.

Sistemas chamados *discretos* são aqueles cujas equações relacionam um valor de uma variável temporal t discreta à outra $x \in \mathbb{R}$. Algumas vezes, são também conhecidas como *Equações de Diferenças Finitas* [5]

Por exemplo, o sistema

$$\begin{aligned} x(t+2) - x(t) &= 0, \\ x(t-1) + x^3(t) + \frac{t}{2}x(t+1) &= 0, \end{aligned} \quad (2.5)$$

representa um sistema dinâmico discreto.

Os sistemas são ditos *lineares* ou *não-lineares* a depender de seu comportamento temporal. Quando um sistema é não-linear, *suas equações de evolução temporal são não lineares, ou seja, quando suas variáveis dinâmicas consideradas (por exemplo: velocidade, pressão, posição, aceleração, etc...) são apresentadas de maneira não-linear nas equações.* Se destacarmos como exemplo a Segunda Lei de Newton para um corpo sujeito a uma força elástica em um movimento unidimensional,

$$\frac{d^2x}{dt^2} = -\frac{k}{m}x, \quad (2.6)$$

vemos que essa equação é linear em x e em sua segunda derivada (aceleração). Se por outro lado, tivermos uma força que atua de forma que seu módulo é proporcional a x^2 com constante de proporcionalidade b ,

$$\frac{d^2x}{dt^2} = -\frac{b}{m}x^2, \quad (2.7)$$

a equação deixa de ser linear, uma vez que a posição x do corpo aparece ao quadrado.

Podemos pensar ainda no conceito de linearidade utilizando o conceito de estímulos. Suponha-se que uma função $h(x, t)$ dá a resposta do sistema para um estímulo particular denominado $S(t)$. Se causarmos um segundo estímulo de valor $2S(t)$, um sistema linear obterá a resposta $2h(x, t)$; um sistema não-linear obterá por sua vez uma resposta maior ou menor que esta.

2.2 Espaço de Estados ou Espaço de Fase

Outra definição comumente associada aos sistemas dinâmicos é a de *Espaço de Estados ou Espaço de Fase*. O Espaço de de Fase de um determinado sistema é o espaço geométrico abstrato no qual cada ponto representa uma descrição completa das variáveis por ele observadas.

Um espaço de fase nem sempre tem o mesmo número de graus de liberdade que o sistema dinâmico a ele associado. Como exemplo, tomemos novamente o estudo do corpo sujeito a uma força elástica unidimensional conforme descrito na equação (2.8), onde m representa a sua massa e k a constante elástica da mola. Da Segunda Lei de Newton, obtemos como anteriormente:

$$m \frac{d^2x}{dt^2} = -kx \quad (2.8)$$

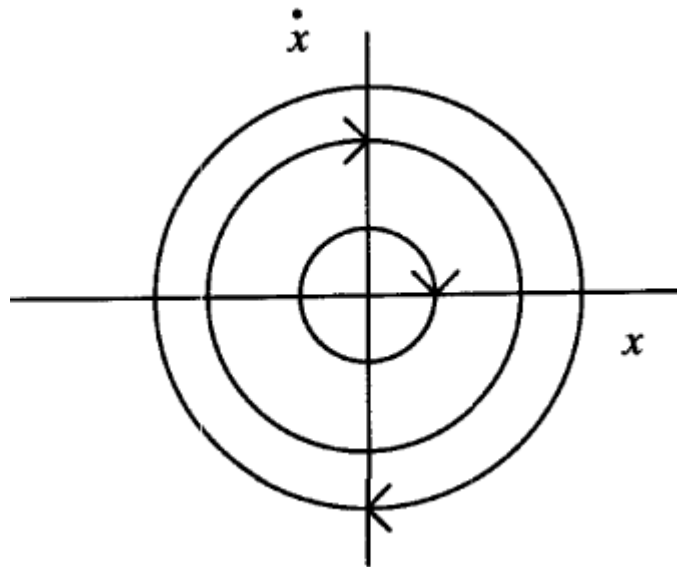
A dinâmica desse sistema pode ser totalmente descrita por meio de sua posição em relação ao tempo $x(t)$ e de sua derivada, a velocidade $\dot{x}(t)$. Dadas as condições iniciais $t = 0, x(t = 0) = x_0, \dot{x}(t = 0) = \dot{x}_0$, a solução para (2.8) é:

$$x(t) = x_0 \cos \omega t + \frac{\dot{x}_0}{\omega} \sin \omega t \quad (2.9)$$

para $\omega = \sqrt{\frac{k}{m}}$ sendo a frequência angular do movimento. A velocidade por sua vez será:

$$\dot{x}(t) = -\omega x_0 \sin \omega t + \dot{x}_0 \cos \omega t \quad (2.10)$$

Figura 8 – Retrato de Fase das equações (2.9) e (2.10). Quanto maior a elipse, maior será a energia mecânica do sistema massa-mola.



Fonte – [11]

Agora, se representarmos $x(t)$ versus $\dot{x}(t)$ num plano cartesiano, podemos em cada ponto representar um estado completamente do sistema corpo-mola.

Pelo fato do movimento ser periódico, os pontos no espaço de fase tendem a se fechar em estruturas chamadas *ciclos*. Qualquer ponto inicial que não esteja no ciclo fará parte de outra trajetória. Uma figura como 8, que mostra várias trajetórias diferentes no espaço de fase para as diferentes condições iniciais é conhecida como o *retrato de fase* do sistema. Portanto, a figura 8 é o retrato de fase de (2.8).

2.3 Pontos de Equilíbrio e Estabilidade

Aparecendo como outro elemento importante para o estudo de um sistema dinâmico, os *Pontos de Equilíbrio*, também chamados de *Pontos Fixos* ou *Pontos Estacionários*, são definidos como sendo os pontos nos quais o sistema permanece estacionário à medida em que o tempo evolui, ou seja, o ponto onde a solução não varia com o tempo. Definindo matematicamente, se $\vec{x}^* = (x_1^*, \dots, x_n^*)$ for um ponto de equilíbrio do sistema $\dot{\vec{x}}(t) = \vec{f}(t, x_1, \dots, x_n)$, então \vec{x}^* é um ponto tal que:

$$\vec{f}(t, \vec{x}^*) = 0 \quad (2.11)$$

Caso o ponto em estudo não seja um ponto de equilíbrio, ele é chamado de *ponto ordinário* ou *ponto regular* do sistema.

O conceito de estabilidade é geralmente atribuído ao matemático russo Aleksandr Mikhailovich Lyapunov [12]. Embora o conceito de estabilidade seja amplo, ao se tratar de sistemas dinâmicos, apenas alguns significados são atribuídos a este conceito, e sempre associado aos pontos de equilíbrio do sistema. Assim, se \vec{x}^* for um ponto de equilíbrio do sistema em estudo, pode-se dizer acerca de sua estabilidade:

1. \vec{x}^* é dito ser *assintoticamente estável* se a resposta do sistema a uma pequena perturbação aproxima-se dele a medida em que $t \rightarrow \infty$, ou seja, $\vec{x}(t) \rightarrow \vec{x}^*$ para um valor de \vec{x} próximo de \vec{x}^* . Pontos assintoticamente estáveis são também chamados de *atratores* ou *sorvedouros* ('sinks');
2. \vec{x}^* é dito ser *estável* (também chamada *estabilidade neutra* ou *estabilidade de Lyapunov*) se a resposta do sistema a uma pequena perturbação permanece pequena quando $t \rightarrow \infty$;
3. \vec{x}^* é dito ser *instável* se a resposta do sistema cresce quando $t \rightarrow \infty$. Dizemos nesse caso que \vec{x}^* é um *repulsor* ou uma *fonte* ('source');

Um ponto de equilíbrio que é assintoticamente estável é também estável, mas o inverso não necessariamente precisa ocorrer[12]. Por exemplo, o sistema

$$\dot{x}(t) = \lambda x \tag{2.12}$$

tem como ponto de equilíbrio o ponto $x^* = 0$. $x(t) = e^{\lambda t}$ é a solução de (2.12). x^* será assintoticamente estável se $\lambda < 0$, estável se $\lambda \neq 0$ e instável se $\lambda > 0$. Mais detalhes de como o ponto fixo se relaciona com o valor de λ podem ser encontradas nas seções 2.3.1 - 2.3.3, mais adiante.

Finalmente, é também comum o conceito de *estabilidade estrutural* de um sistema. Vale salientar que este conceito não deve ser confundido com o de estabilidade (de Lyapunov) e nem com estabilidade assintótica. Nestas, a estabilidade é observada por meio da perturbação das condições iniciais; no caso da estabilidade estrutural, interessa a *robustez* do retrato de fase do sistema sob uma perturbação do campo vetorial completo, realizada através da perturbação da equação diferencial.

2.3.1 Estabilidade Linear

Consideremos inicialmente um sistema formado por duas equações a seguir:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= ax + by = f(x, y) \\ \dot{y} &= cx + dy = g(x, y) \end{aligned} \tag{2.13}$$

para a, b, c, d constantes. É fácil ver que a coordenada $(x^*, y^*) = (0, 0)$ apresenta um ponto de equilíbrio para este sistema. Supondo que exista uma outra coordenada $(x^*, y^*) = (x_0, y_0)$, podemos imaginar uma solução genérica do tipo

$$\begin{aligned}x(t) &= e^{\lambda t} x_0 \\y(t) &= e^{\lambda t} y_0\end{aligned}\tag{2.14}$$

podemos obter por substituição direta de (2.14) em (2.13) o resultado:

$$\begin{aligned}0 &= (a - \lambda)x_0 + by_0 \\0 &= cx_0 + (d - \lambda)y_0\end{aligned}\tag{2.15}$$

Ou seja, para que no sistema (2.13) (x_0, y_0) seja um ponto de equilíbrio não trivial, é necessário que:

$$\begin{vmatrix} (a - \lambda) & b \\ c & (d - \lambda) \end{vmatrix} = 0\tag{2.16}$$

Podemos generalizar estes resultados para um sistema n -dimensional de equações diferenciais ao utilizar a notação vetorial para representar o conjunto de equações. Para o sistema (2.13), temos, por exemplo:

$$\begin{aligned}\vec{x}(t) &= (x(t), y(t)) \\ \dot{\vec{x}}(t) &= (\dot{x}(t), \dot{y}(t))\end{aligned}\tag{2.17}$$

Os coeficientes podem ser escritos como termos da chamada *Matriz Jacobiana* \mathbf{J} do sistema (2.13):

$$\begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{bmatrix} = \mathbf{J}\tag{2.18}$$

Portanto, podemos reescrever (2.13) agora como:

$$\dot{\vec{x}}(t) = \mathbf{J}\vec{x}(t)$$

e se pensarmos na solução (2.14) também como um vetor, teremos:

$$\dot{\vec{x}}(t) = e^{\lambda t} \vec{x}_0\tag{2.19}$$

onde $\vec{x}_0 = (x_0, y_0)$. É fácil notar que, também por substituição direta, obtém-se:

$$(\mathbf{J} - \lambda \mathbf{1})\vec{x}_0 = 0 \quad (2.20)$$

com $\mathbf{1}$ representando a matriz identidade na dimensão determinada pelo sistema em estudo. λ e \vec{x}_0 se tornam, respectivamente, os autovalores e autovetores de \mathbf{J} . Fazendo:

$$\det(\mathbf{J} - \lambda \mathbf{1}) = 0 \quad (2.21)$$

encontramos uma generalização n -dimensional de (2.16). Retornando ao caso bidimensional, se desenvolvermos (2.16) chegamos à

$$(a - \lambda)(d - \lambda) - bc = 0 \quad (2.22)$$

que contém 2 raízes, denotadas por λ_1 e λ_2 ; essas raízes determinarão a estabilidade do ponto $P^* = (0, 0)$.

No caso geral, n -dimensional, os autovalores λ_i podem ser reais ou complexos. Seja então $\lambda = Re(\lambda) + Im(\lambda)$, em que $Re(\lambda)$ representa a parte real e $Im(\lambda)$ representa a parte imaginária do autovalor. De (2.19), vem:

$$\vec{x}(t) = e^{Re(\lambda)t} e^{Im(\lambda)t} \vec{x}_0 \quad (2.23)$$

O termo $e^{Im(\lambda)t}$ atua como uma função limitada, que irá oscilar continuamente em torno de um valor fixo. Portanto, a análise da estabilidade do sistema depende unicamente do valor real de λ : se $Re(\lambda) > 0$, então o termo $e^{Re(\lambda)t}$ tenderá ao infinito conforme $t \rightarrow \infty$, ou seja, as trajetórias de $\vec{x}(t)$ deixarão a vizinhança de P^* com $t \rightarrow \infty$. Inversamente, se $Re(\lambda) < 0$ então $\vec{x}(t) \rightarrow 0$ conforme $t \rightarrow \infty$, ou seja, as trajetórias de $\vec{x}(t)$ se aproximarão cada vez mais de P^* ; nesse caso, dizemos que o ponto de equilíbrio é estável.

As diferentes combinações dos autovalores que podem ser reais, imaginários, imaginários puros, todos com parte real positiva etc... vão determinar não apenas a estabilidade do ponto de equilíbrio estudado, mas também a forma das trajetórias em sua vizinhança. Isso nos permite classificá-los de acordo como se apresentam. Se $Re(\lambda_i) \neq 0 \forall i$, o equilíbrio recebe o nome de *hiperbólico* ou *não-degenerado*, e podemos utilizar de fato os autovalores da matriz Jacobiana:

- a) $Re(\lambda_i) < 0 \forall i$ implica estabilid.ade assintótica;

b) $Re(\lambda_i) > 0$ para um ou mais valores de i implica em instabilidade.

Este tipo de estabilidade é chamada *estabilidade condicional* ou *estabilidade linear*.

Caso $Re(\lambda) = 0$, o equilíbrio é dito ser *não-hiperbólico*, *elíptico* ou *degenerado*. Se o sistema de equações é linear, $Re(\lambda) = 0$ significa que as trajetórias de $\vec{x}(t)$ para $t \rightarrow \infty$ não se afastam nem se aproximam nem tendem a (x^*, y^*) , permanecendo em sua vizinhança. O ponto então é estável (embora não assintoticamente estável) e é chamado *centro*.

2.3.2 Classificação dos Pontos de Equilíbrio

Dadas as diversas combinações entre autovalores, é natural que seu número aumente vertiginosamente com o aumento da dimensão do sistema. Por exemplo, se $n = 3$, existem cerca de 10 combinações possíveis entre os autovalores $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$.

Tratando de sistemas bidimensionais, os casos podem ser quatro:

1. λ_1 e λ_2 distintos, $\lambda_{1,2} \in \mathbb{R}$, $\lambda_1 \cdot \lambda_2 > 0$;

Nesse caso, $\lambda_{1,2}$ apresentam o mesmo sinal, e o ponto fixo P^* é chamado de *nó* ou *ponto nodal*. A estabilidade vem a ser determinada pelo sinal de $\lambda_{1,2}$; Sendo positivos, o ponto de equilíbrio é instável; sendo negativo, o ponto de equilíbrio é assintoticamente estável. A direção pela qual as trajetórias se aproximam ou se afastam do ponto de equilíbrio é dada pelos autovetores de \mathbf{J} .

2. $\lambda_{1,2} \in \mathbb{R}$, $\lambda_1 = \lambda_2 \neq 0$;

Nesse caso, o ponto fixo também é classificado como um nó, o *nó impróprio*. as trajetórias se aproximam do nó por apenas uma direção, sendo tangentes e paralelas a esta. A depender do sinal, é também considerado estável ou instável.

3. $\lambda_{1,2} \in \mathbb{R}$, $\lambda_1 \cdot \lambda_2 < 0$;

Quando os autovalores de \mathbf{J} tem sinais distintos, o ponto de equilíbrio é chamado de *ponto de sela hiperbólico*. As trajetórias do sistema se aproximam do ponto de sela por um lado e se afastam por outro. Dadas as condições de estabilidade linear, o ponto de sela é sempre considerado *instável*.

4. λ_1 e λ_2 complexos conjugados, $Re(\lambda) \neq 0$;

Temos aqui o caso em que

$$\lambda_{1,2} = \alpha \pm i\beta, \quad \beta \neq 0$$

Nesses casos, o ponto de equilíbrio é denominado *foco*, e a sua estabilidade vai depender de α : se $\alpha > 0$, então o foco é chamado *foco instável*, e as trajetórias

afastam-se dele descrevendo uma espiral divergente. Contrariamente, se $\alpha < 0$, o foco é denominado *foco estável*, e as trajetórias aproximam-se dele descrevendo espirais convergentes.

Como já colocado anteriormente, se $\alpha = 0$, os autovalores são puramente imaginários, eventualmente sendo complexos conjugados. Nesses casos, o ponto de equilíbrio é chamado de *centro* e é classificado como estável, mas não como assintoticamente estável.

2.3.3 Linearização e Estabilidade Não-Linear

Consideremos agora o sistema **não-linear** bidimensional dado por:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x, y), \\ \dot{y} &= g(x, y),\end{aligned}\tag{2.24}$$

para o qual conhecemos um ponto de equilíbrio $P^* = (x^*, y^*)$. Se expandirmos este sistema em torno de P^* , teremos a expressão:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x, y) = f(x^*, y^*) + \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial x}(x - x^*) + \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial y}(y - y^*) + O^2 \\ \dot{y} &= g(x, y) = g(x^*, y^*) + \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial x}(x - x^*) + \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial y}(y - y^*) + O^2\end{aligned}\tag{2.25}$$

podemos ainda definir $\tilde{x} = (x - x^*)$, $\tilde{y} = (y - y^*)$ e fazer a substituição $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$. Reescrevemos (2.25) como:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= a\tilde{x} + b\tilde{y}, \\ \dot{y} &= c\tilde{x} + d\tilde{y}.\end{aligned}\tag{2.26}$$

Desprezando os termos de ordem superior O^2 , e fazendo as derivadas do sistema no ponto P^* como $\frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial x} = a$, $\frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial y} = b$, $\frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial x} = c$ e $\frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial y} = d$. A matriz

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix}\tag{2.27}$$

é a matriz Jacobiana do sistema calculado em seu ponto de equilíbrio. As funções $\tilde{x}(t)$ e $\tilde{y}(t)$ se referem às distâncias entre os pontos da trajetória e o ponto de equilíbrio (em primeira ordem) a cada instante t :

$$\begin{aligned}\tilde{x}(t) &= x(t) - x^*(t) \\ \tilde{y}(t) &= y(t) - y^*(t)\end{aligned}\tag{2.28}$$

Essa aproximação, válida para pontos próximos de P^* nos mostra o *comportamento local* do sistema, nos mostra como o sistema evolui quando as condições iniciais se desviam ligeiramente do ponto de equilíbrio. Todo o processo realizado até se chegar em (2.28) é conhecido como *Linearização*, e se constitui como o método mais geral e mais importante para o estudo de sistemas não-lineares.

Com isso, o estudo da estabilidade de um ponto de equilíbrio se reduz ao estudo de um sistema linearizado. O teorema de Hartman-Grobman, enunciado abaixo, nos garante que a estabilidade hiperbólica dos pontos de equilíbrio não é alterada por meio da linearização.

Teorema de Hartman-Grobman. *Seja a equação diferencial*

$$\dot{x} = f(x)\tag{2.29}$$

$$\tag{2.30}$$

$x \in \mathbb{R}^n, x(0) = x_0$ com ponto fixo x^* , ou seja, $f(x^*) = 0$. Linearizando em torno de x^* tem-se

$$\dot{\zeta} = Df(x^*)\zeta, \quad \zeta \in \mathbb{R}^n\tag{2.31}$$

$$\tag{2.32}$$

com

$$Df = \frac{\partial f_i}{\partial x_j}$$

(matriz Jacobiana) e $x = x^* + \zeta, |\zeta| \ll 1$.

Se $Df(x^*)$ não tem autovalores nulos ou puramente imaginários, então existe um homeomorfismo h definido em alguma vizinhança U de x^* em \mathbb{R}^n que localmente toma órbitas do fluxo não linear ϕ_t de (2.29) e as leva ao fluxo linear $e^{tDf(x^*)}$ de (2.31). O homeomorfismo preserva as órbitas e pode também ser escolhido para preservar a parametrização no tempo.

Casos que apresentam equilíbrio elíptico, porém, permanecem sendo inconclusivos para a análise segundo o teorema 2.3.3 e devem ser tratados utilizando a Teoria da Variedade Central.

Enfatiza-se o caráter da *localidade* da análise da estabilidade obtida por meio do processo de linearização: São *soluções aproximadas, válidas apenas à pequenas distâncias em torno do ponto de equilíbrio*.

De maneira geral, o diagrama de fases completo de um sistema não-linear é formado por vários pontos de equilíbrio com linhas de fluxo que unem os diversos diagramas locais. Dessa maneira, é conveniente o conhecimento do conceito de *bacia de atração*: O conjunto de todas as condições iniciais que levam a uma dinâmica que é atraída por um ponto de equilíbrio estável. É ainda possível que a variação de parâmetros conduza de uma bacia de atração para outra. A teoria da estabilidade linear, juntamente com os diagramas de fases nos dão informações sobre as fronteiras dessas bacias de atração.

2.4 Ciclos Limite

Além de pontos atratores e repulsores, sistemas autônomos podem exibir curvas fechadas que atraem ou repelem soluções próximas a elas no plano. Tais curvas recebem o nome de *ciclos limite*, e são caracterizados como soluções periódicas, muito presentes em sistemas neurais, circuitos elétricos, vibrações de cordas de violino e oscilações forçadas não lineares, por exemplo. [12]

Para se obter um *ciclo limite estável*, é necessário que a origem seja instável. Consequentemente, trajetórias que tenham pequenas amplitudes se movem para fora, conforme o tempo passa. Da mesma forma, trajetórias de grande amplitude tendem a se mover para dentro, tendendo a se encontrar em uma curva comum também com o passar do tempo.

Em planos, critérios foram criados para verificar a existência de ciclos limite. Destes critérios, os dois mais conhecidos são devidos aos matemáticos Poincaré e Bendixson: o *Teorema de Poincaré-Bendixson* e o *Crítério de Bendixson*, enunciados a seguir:

Teorema de Poincaré-Bendixson. *Seja D um domínio finito que não contém pontos estacionários e do qual as trajetórias não partem. Então, D contém um ciclo limite.*

Crítério de Bendixson. *Dado o sistema de equações diferenciais ordinárias $\dot{x} = f(x, y)$, $\dot{y} = g(x, y)$, se a expressão $\partial f/\partial x + \partial g/\partial y$ não é identicamente nula e não muda de sinal em um domínio D , então a equação diferenciais não apresenta órbitas fechadas em D .*

2.5 Bifurcações

Define-se como *Teoria das Bifurcações* o estudo e tratamento sistemático das mudanças repentinas que ocorrem em sistemas dinâmicos não lineares. É intuito da teoria

das bifurcações classificar essas mudanças no comportamento qualitativo dos sistemas dinâmicos. Sua aplicação está dividida em duas partes: a primeira trata das *Bifurcações Locais*, definidas como as bifurcações que causam o aparecimento, desaparecimento ou mudança de estabilidade de um ponto fixo ou ciclo limite em um sistema, afetando apenas as órbitas em sua vizinhança pelas suas modificações, e é o tipo de bifurcação que mais nos interessa nesta seção; a segunda trata das *Bifurcações Globais*, que envolvem mudanças nas bacias de atração, considerações sobre as órbitas do sistema e mudanças de estrutura que abrangem parte considerável do seu espaço de fase.¹

Como visto na seção anterior, é possível que os pontos de equilíbrio sejam dependentes de algum parâmetro específico relacionado ao sistema ou a situação física observada. Por exemplo, em experimentos termodinâmicos é comum manter a temperatura com algo externo ao sistema, a ser regulada pelo experimentador. Parâmetros com essa característica são chamados *parâmetros de controle*. Conforme o valor desse *parâmetro de controle* é mudado, também se muda a natureza das raízes da equação característica associada ao ponto de equilíbrio e por isso, o tipo do próprio ponto fixo é alterado.

Nas bifurcações locais, as mudanças de estabilidade são sinalizadas pela mudança da parte real de um (ou mais) expoentes característicos associados ao ponto fixo: com a mudança de algum parâmetro (ou parâmetros) do sistema, a parte real torna-se zero. Por exemplo, se a mudança de um parâmetro leva o expoente de negativo à positivo, observa-se a mudança do ponto fixo associado de estável (atraindo soluções em sua proximidade) para instável (repelindo as soluções que dele se aproximam).

Tradicionalmente, para se estudar e classificar as bifurcações, reduz-se o sistema dinâmico a uma maneira padrão, conhecida como *forma normal*: se μ é o parâmetro de controle de um sistema, modifica-se o sistema de maneira que a bifurcação ocorra quando μ chegue a ao valor zero e o ponto fixo, localizado agora em $x = 0$ tem a parte real de seu expoente característico nula. Em algumas situações, o sistema pode ser reduzido à sua forma normal por meio de transformações de coordenadas e de parâmetros; entretanto, não há perda de generalidade ao se utilizar as formas normais [11].

Vários tipos de bifurcação podem ocorrer ao lidar com a variação de parâmetros do sistema. Abaixo, as mais frequentes são destacadas com exemplos simples de ocorrência:

2.5.1 Bifurcação Tangente (Sela-Nó ou de Dobra)

Consideremos o sistema

$$\dot{x} = \mu - x^2 = f_{\mu}(x), \quad (2.33)$$

¹ Informações sobre bifurcações globais e assuntos relacionados, como órbitas homoclínicas e heteroclínicas, intermitências e crises podem ser vistas em [11].

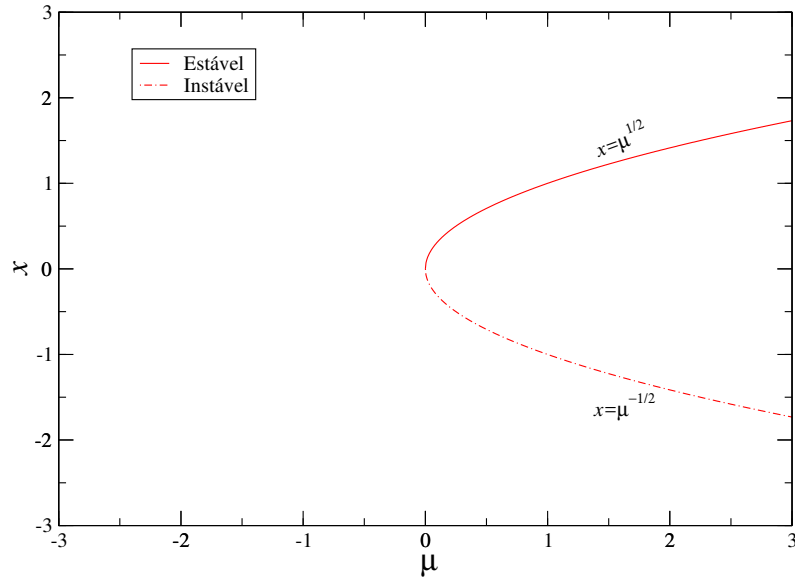


Figura 9 – Diagrama de bifurcação de (2.33), mostrando uma bifurcação tangente

Fonte – Autor.

onde μ é o parâmetro de controle. O estudo da estabilidade se reduz a checar o sinal de df_μ/dx nos pontos de equilíbrio.

De imediato, vê-se que $\pm\sqrt{\mu}$ são os pontos de equilíbrio de (2.33). A condição de estabilidade é que $[df_\mu/dx]_{\text{equilíbrio}} < 0$. Uma vez que

$$\left[\frac{df_\mu}{dx}\right]_{+\sqrt{\mu}} = -2\sqrt{\mu}$$

o ponto de equilíbrio $\sqrt{\mu}$ é um nó estável; inversamente, o ponto $-\sqrt{\mu}$ é instável, um ponto de sela hiperbólico. A bifurcação associada é denominada *Bifurcação Sela-nó, de Dobra ou Tangente*. A importância das bifurcações tangentes reside no fato de que todas as bifurcações de famílias uniparamétricas com autovalor zero podem ser perturbadas por meio de uma bifurcação desse tipo [12]. A figura 9 ilustra o diagrama de bifurcações de (2.33).

2.5.2 Bifurcação Transcrítica

Consideremos agora o sistema

$$\dot{x} = \mu x - x^2 = f_\mu(x). \quad (2.34)$$

Os pontos de equilíbrio agora são $\tilde{x} = 0$ e $\tilde{x} = \mu$. A condição de estabilidade passa a ser

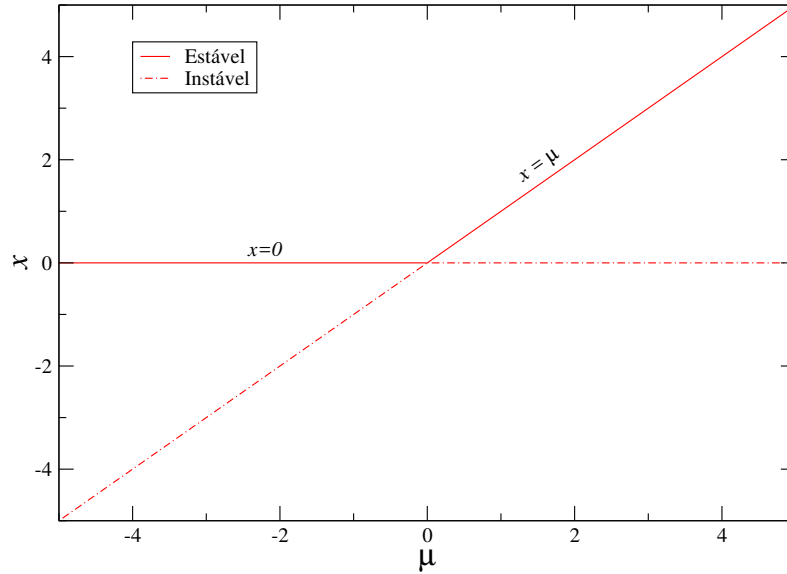


Figura 10 – Diagrama de bifurcação de (2.34), mostrando uma bifurcação transcritical.

Fonte – Autor.

$$\frac{df_{\mu}}{dx} = \mu - 2x$$

Portanto, $[df_{\mu}/dx]_{x=0} = \mu$ é estável se $\mu < 0$, e instável caso contrário; por outro lado, $[df_{\mu}/dx]_{x=\mu} = -\mu$ é instável caso $\mu < 0$, e estável caso $\mu > 0$. Portanto, existe uma troca de estabilidade dos pontos de equilíbrio quando $\mu = 0$. Esse tipo de bifurcação é chamada *bifurcação transcritical*, e está representada na figura 10.

2.5.3 Bifurcação de Forquilha (*Pitchfork, Cusp*)

A bifurcação de forquilha ocorre de duas maneiras:

a) **Bifurcação de Forquilha Supercrítica:** Vejamos, por exemplo, o sistema

$$\dot{x} = \mu x - x^3 = f_{\mu}(x) \quad (2.35)$$

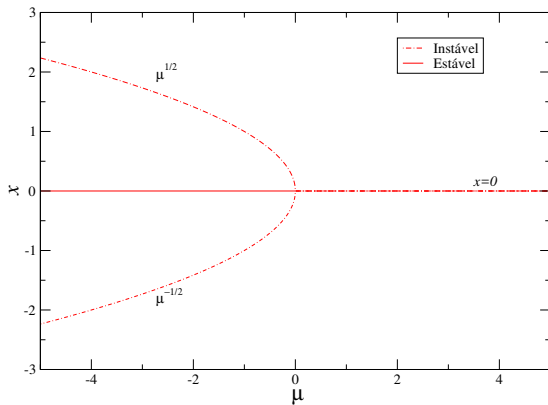
O ponto de bifurcação ocorre em $(x, \mu) = (0, 0)$. o sistema tem três pontos de equilíbrio: $x = 0$ e $x = \pm\sqrt{\mu}$ (para $\mu > 0$). Se derivarmos (2.35), temos $df_{\mu}/dx = \mu - 3x^2$ como condição de estabilidade. Analisando os pontos de equilíbrio, vemos que $[df_{\mu}/dx]_{x=0} = \mu$ será estável para $\mu < 0$ e instável para $\mu > 0$; inversamente, $[df_{\mu}/dx]_{x=\pm\sqrt{\mu}} = -2\mu$ que será estável se $\mu > 0$ e instável se $\mu < 0$. Como os ramos no gráfico que representam a estabilidade dos pontos de equilíbrio lembram o formato de uma forquilha, essa bifurcação recebe a denominação de *Bifurcação de Forquilha Supercrítica*

b) **Bifurcação de Forquilha Subcrítica:** Considerando agora o sistema abaixo, semelhante ao item a)

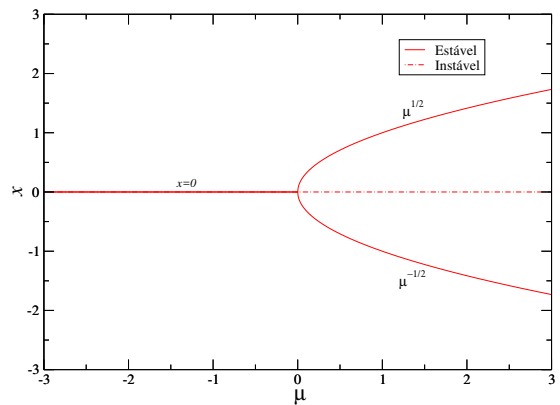
$$\dot{x} = \mu x + x^3 = f_\mu(x) \tag{2.36}$$

temos os pontos de equilíbrios dados por $x = 0$ e $x = \pm\sqrt{-\mu}$ (para $\mu < 0$). Sua derivada, por sua vez, é dada por $df_\mu/dx = \mu + 3x^2$, e segue imediatamente que $[df_\mu/dx]_{x=0} = \mu$ será estável para $\mu < 0$ e instável para $\mu > 0$. Agora, ao contrário de a), temos que $[df_\mu/dx]_{x=\pm\sqrt{-\mu}} = -2\mu > 0$ para $\mu < 0$, gerando instabilidade. Portanto, existe perda da estabilidade em $(x, \mu) = (0, 0)$. Dada a situação inversa em relação à bifurcação de forquilha supercrítica, este tipo de bifurcação é chamada *Bifurcação de Forquilha Subcrítica*.

Bifurcações de forquilha ocorrem em sistemas que apresentam simetrias de algum tipo. É exatamente essa simetria que relaciona o novo par de pontos de equilíbrio que aparece a partir do ponto de bifurcação. Os ramos presentes nesse tipo de bifurcação podem ser instáveis. Nessas condições, os termos "supercrítico" e "subcrítico" não são definidos. Interessante notar que a troca $\mu \rightarrow -\mu$ resulta na inversão das bifurcações apresentadas.



(a) Forquilha Subcrítica



(b) Forquilha Supercrítica

Figura 11 – Diagrama de bifurcação mostrando a bifurcação forquilha (11a) subcrítica e (11b) supercrítica.

Fonte – Autor.

2.5.4 Bifurcação de Hopf

Analisemos o sistema de equações bidimensional

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -x_2 + x_1(\mu - x_1^2 - x_2^2) = f_\mu(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 &= x_1 + x_2(\mu - x_1^2 - x_2^2) = g_\mu(x_1, x_2) \end{aligned} \tag{2.37}$$

O único ponto de equilíbrio para todos os valores de μ é $x_1 = x_2 = 0$. A matriz Jacobiana no ponto de equilíbrio vale

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_\mu}{\partial x_1} & \frac{\partial f_\mu}{\partial x_2} \\ \frac{\partial g_\mu}{\partial x_1} & \frac{\partial g_\mu}{\partial x_2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mu & -1 \\ 1 & \mu \end{bmatrix} \quad (2.38)$$

Seus autovalores são $\mu \pm i$, sendo então o ponto de equilíbrio estável para $\mu < 0$ e instável para $\mu > 0$. Logo, podemos concluir que existe perda de estabilidade em $\mu = 0$, mas não existe mudança de estabilidade nesse ponto.

Se considerarmos $\mu > 0$, é possível constatar no sistema (2.37) a existência de um ciclo limite. Utilizando as coordenadas polares (r, θ) , de forma que $x_1 = r \cos \theta$ e $x_2 = r \sin \theta$, podemos reescrever (2.37) como:

$$\begin{aligned} \dot{r} \cos \theta - r \dot{\theta} \sin \theta &= -r \sin \theta + r \cos \theta (\mu - r^2) \\ \dot{r} \sin \theta + r \dot{\theta} \cos \theta &= r \cos \theta + r \sin \theta (\mu - r^2) \end{aligned} \quad (2.39)$$

Multiplicando a primeira equação por $\cos \theta$ e a segunda por $\sin \theta$ e somando uma à outra, obtemos²

$$\begin{aligned} \dot{r} &= r(\mu - r^2) \\ \dot{\theta} &= 1 \end{aligned} \quad (2.40)$$

Portanto, é possível concluir que existe uma órbita periódica para $\mu > 0$. Além disso, essa órbita é estável, uma vez que $\dot{r} > 0$ para $r < \sqrt{\mu}$ e $\dot{r} < 0$ para $r > \sqrt{\mu}$.

Resumindo, em $\mu = 0$ houve uma *mudança de estabilidade*; passou-se de *um equilíbrio estável* para um *ciclo limite estável*, onde o ciclo limite estável envolve um *equilíbrio instável* em $\mu = 0$. Uma bifurcação que leva à mudança de um equilíbrio estável para uma oscilação periódica é comumente conhecida como *Bifurcação de Hopf*. Deve se salientar aqui uma característica desse tipo de bifurcações: *a matriz Jacobiana calculada no ponto das bifurcações apresenta um par de autovalores puramente imaginários*.

A diferença entre essa bifurcação e todas as outras anteriores é que, como visto anteriormente, todas as outras apresentavam ramos de equilíbrio, frente à mudança de um equilíbrio para um ciclo limite estável com órbitas periódicas desta. Logo, essa é uma bifurcação que liga um equilíbrio ao movimento periódico.

Por fim, a bifurcação de Hopf pode se apresentar numa forma subcrítica, semelhantemente à bifurcação de forquilha. Nesse caso, assim como a a bifurcação subcrítica, existe perda de estabilidade no ponto da bifurcação.

² Pode ajudar também que $r = \sqrt{x_1^2 + x_2^2}$ e $\operatorname{tg} \theta = \frac{x_2}{x_1}$

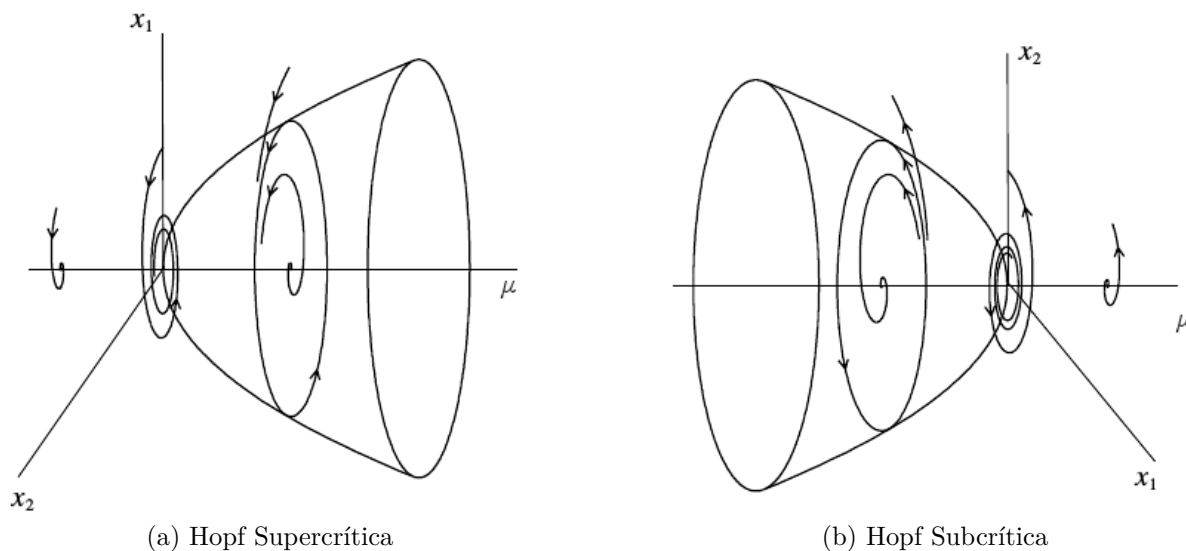


Figura 12 – Diagramas de bifurcação mostrando a bifurcação de Hopf (12a) supercrítica e (12b) subcrítica.

Fonte – [13]

2.6 Caos

Alguns sistemas não-lineares tridimensionais podem apresentar mudanças drásticas em seu comportamento subitamente, dando origem ao comportamento comumente chamado de *Caos*.

A denominação “caos” e o adjetivo “caótico” se referem a sistemas quando o seu comportamento torna-se *aperiódico* (ou seja, não repetitivo) e aparentemente randômico, aleatório. Apenas aparentemente. Na realidade, a compreensão desta aleatoriedade se faz possível, a princípio, pelo próprio entendimento das equações do sistema. De maneira geral, precisamos de ao menos três ingredientes para descrevermos o comportamento de um sistema dinâmico:

1. As equações de evolução temporal;
2. Os valores dos parâmetros que descrevem o sistema;
3. As condições iniciais;

De maneira geral, o sistema é dito determinístico quando o conhecimento dos três itens acima nos permite determinar completamente o comportamento subsequente deste sistema. Um grande problema ao se estudar regimes caóticos reside no fato de determinar o que é aparentemente caótico e aleatório no funcionamento dos sistemas.

Estudiosos do tema conseguiram descobrir ao longo do tempo que, embora o comportamento caótico ocorresse em diversos ramos que utilizavam sistemas dinâmicos, as *Rotas Para o Caos*, isto é, a maneira que os sistemas apresentam sua mudança para um regime caótico podem ser classificadas em uns poucos tipos possíveis, denominados:

- Dobra de Período;
- Quasiperiodicidade;
- Intermitências e Crises;
- Transientes Caóticos e Órbitas Homoclínicas

Cada uma destas rotas apresenta um abrangente quantidade de características e representa um tema de estudo por si só; a referência [11] explica mais detalhadamente cada uma delas. Relacionadas com as bifurcações, a título de exemplo a dobra de período dá origem à bifurcação tangente, já referida anteriormente, e tem sua origem relacionada com a presença de ciclos limite na dinâmica do sistema. Com a variação do parâmetro de controle, o ciclo limite pode se tornar instável, e se pode se observar o origem de um novo ciclo limite com o dobro do período do ciclo limite original. Esse processo pode ser feito repetidamente variando o parâmetro de controle, gerando vários ciclos lime cujo período é o dobro do anterior. No diagrama de bifurcações, é possível observar a criação de vários máximos e mínimos periódicos conforme o parâmetro de controle varia, causando o regime caótico.

O matemático Lyapunov foi capaz de oferecer uma definição matemática precisa para o Caos, observando as trajetórias das componentes do sistema no espaço de fase. Observou que, como característica para regimes caóticos as trajetórias do sistema que estão próximas divergem entre si para pequenos intervalos de tempo em um espaço de fase limitado. Sendo $d(t)$ a distância entre os pontos das trajetórias no instante t , e sendo a distância d_0 entre elas em $t = 0$, se elas obedecem à lei

$$d(t) = d_0 e^{\lambda t} \quad (2.41)$$

com $\lambda > 0$ para qualquer λ , então o comportamento é caótico.

Por fim, a figura ?? mostra o diagrama de bifurcações para um mapa discreto conhecido, o *Mapa Logístico*. Seu diagrama de bifurcações evidencia a multiplicação de períodos com o aumento do parâmetro de controle r .³

2.7 Métodos Numéricos

Frequentemente, sistemas dinâmicos apresentam uma complexidade que não permite resolvê-los analiticamente. Dessa maneira, torna-se necessário o uso de processos e ferramentas matemáticas elaboradas que permitem a obtenção da solução com um grau

³ Para mais detalhes sobre o Mapa Logístico, ver [14]

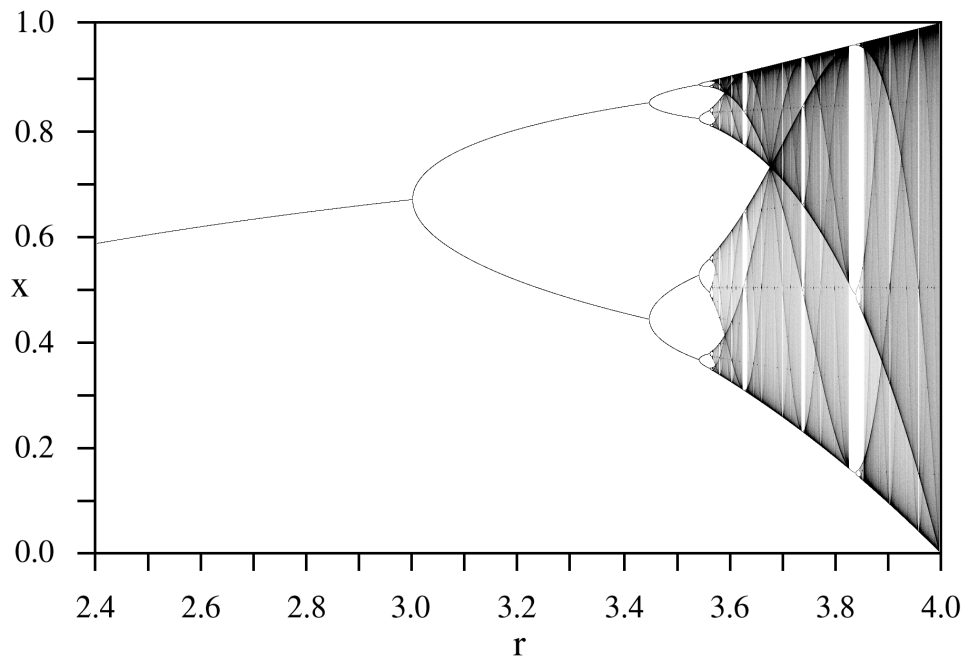


Figura 13 – Diagrama de bifurcações para o mapa logístico. Cada ponto no gráfico representa um máximo das órbitas da dinâmica do mapa.

Fonte – [15]

confiável de aproximação. Uma vez que se está interessado na evolução temporal, análise dos pontos de equilíbrio e estabilidade, é comum apresentar e tratar os sistemas em estudo como os chamados *PVI - Problemas de Valor Inicial*. Genericamente, um PVI pode sempre ser representado como um sistema de equações diferenciais e suas condições iniciais no instante de tempo inicial t_0 :

$$\begin{aligned}\dot{\vec{u}}(t) &= f(t, \vec{u}(t)), \quad t \in (t_0, T] \subset \mathbb{R} \\ \vec{u}(t_0) &= \vec{u}_0\end{aligned}\tag{2.42}$$

As maneiras mais comuns para resolver um PVI se resumem a um conjunto de métodos conhecidos como *Métodos de Passo Simples*, melhor explicados abaixo.

2.7.1 Métodos de Passos Simples

Consideremos o sistema mostrado em (2.42), sendo t_0 o instante de tempo inicial para o qual o sistema $\vec{u}(t)$ tem condições iniciais $\vec{u}(t_0) = \vec{u}_0$.

Métodos de Passo Simples são métodos em que utilizamos para encontrar o valor exato de uma função num instante $t + h$, apenas o valor exato da integral de sua derivada até o instante t . Se integrarmos a primeira equação de (2.42) entre t e $t + h$, temos ⁴

⁴ Objetivando não sobrecarregar a notação utilizada para as demonstrações desta sessão, evidencia-se o

$$u(t+h) = u(t) + \int_t^{t+h} f(\zeta, u(\zeta)) d\zeta \quad (2.43)$$

Logicamente, o método expresso em (2.43) não é inicialmente aplicável, uma vez que se desconhece o valor exato da integral (sendo este o valor que procuramos para a solução). Entretanto, como dito na seção anterior, é possível encontrar valores próximos o suficiente de $u(t)$ se abirmos mão do valor exato desta integral; representando a integral como

$$F(t, u) = \frac{1}{h} \int_t^{t+h} f(\zeta, u(\zeta)) d\zeta \quad (2.44)$$

e o seu valor aproximado por

$$F_h(t, u) \approx \frac{1}{h} \int_t^{t+h} f(\zeta, u(\zeta)) d\zeta \quad (2.45)$$

podemos definir o *Erro de Truncatura* $T_h(t, u)$ como

$$T_h(t, u) = F(t, u) - F_h(t, u) \quad (2.46)$$

O que nos permitirá reescrever (2.43) como:

$$\frac{u(t+h) - u(t)}{h} = F_h(t, u) + T_h(t, u) \quad (2.47)$$

Agora, (2.47) se trata de uma equação de diferenças finitas progressivas. O termo à esquerda desta equação nada mais é do que uma aproximação de u no instante t ; se representarmos este termo como $D_h u(t) = \dot{u}(t)$, ficamos com:

$$D_h u(t) = F_h(t, u) + T_h(t, u) \quad (2.48)$$

E ainda, assumindo que a integral seja convergente (ou seja, cujo erro de truncatura tenda para 0 com o tamanho de h), podemos eliminar $T_h(t, u)$ de (2.48). Representando por \vec{u}_h a solução do sistema sem o erro de truncatura, chegamos a:

significado dos símbolos u e f como *uma única equação do sistema*, em oposição aos significados de \vec{u} e \vec{f} , que significam a totalidade das equações diferenciais que compõem o sistema. Ainda, a derivada em relação à variável independente será representada com o símbolo ' (portanto, a derivada de u será u' em vez de \dot{u}).

$$D_h u_h(t) = F_h(t, u) \quad (2.49)$$

Tomando agora instantes de tempo progressivos t_0, t_1, \dots, t_n , obtemos diretamente de (2.49) os valores de u a partir da fórmula de recorrência:

$$u_{i+1} = u_i + hF_h(t_i, u_i), \quad i = 1, 2, \dots, n-1 \quad (2.50)$$

Em (2.50), a função $F_h(t_i, u_i)$ torna-se a chamada *Função Incremental*. Ela é de suma importância; por poder ser desenvolvida de diferentes maneiras, o método de resolução depende de como escolhemos representá-la.

2.7.2 Métodos de Taylor

Os *Métodos de Taylor*, criados para obter uma solução com a maior consistência possível para a solução dos sistemas dinâmicos, envolve a aproximação em uma série de Taylor centrada em t de $f = f(y, u(y))$. Admitindo que todos os elementos de $f \in C^p$ (isto é, que todos os seus elementos são diferenciáveis p vezes), temos:

$$\begin{aligned} f(\tau, u(\tau)) &= f(t, u(t)) + f'(t, u(t))(\tau - t) + \dots + \\ &+ f^{(p-1)}(t, u(t)) \frac{(\tau - t)^{p-1}}{(p-1)!} + f^{(p)}(\eta, u(\eta)) \frac{(\tau - t)^p}{p!} \end{aligned} \quad (2.51)$$

com $t \leq \eta \leq t + h$. Nos atentando a este resultado e à (2.43), ficamos com:

$$\begin{aligned} F_h(t, u) &= f(t, u(t)) + f'(t, u(t))h + \dots + f^{(p-1)}(t, u(t)) \frac{h^{p-1}}{p!} \\ T_h(t, u) &= f^{(p)}(\zeta, u(\zeta)) \frac{h^p}{(p+1)!} \end{aligned} \quad (2.52)$$

Agora, como admitimos que $f \in C^p$, então podemos afirmar que $f^{(p)}$ é limitada e portanto, o erro de truncatura satisfará a relação:

$$\|T_h(t, u)\| \leq \|f^{(p)}\| \frac{h^p}{(p+1)!} \quad (2.53)$$

isso mostra que o método de Taylor é consistente, e sua ordem de consistência é exatamente p .

Os valores aproximados da função, por consequência, são encontrados com a relação:

$$u_{i+1} = u_i + f_i h + f'_i \frac{h^2}{2!} + \dots + f_i^{(p-1)} \frac{h^p}{p!} \quad (2.54)$$

O maior problema com o Método de Taylor, no entanto, é a dificuldade de se obter suas sucessivas derivadas. Nesse caso, considerando f , se $f_t = \frac{\partial f}{\partial t}$ e $f_u = \frac{\partial f}{\partial u}$ vem

$$\begin{aligned} f' &= f_t + f_u f \\ f'' &= f_{tt} + 2f_u f_t + f_{uu} f^2 + f_{tu} f \\ &\vdots \quad \vdots \end{aligned} \quad (2.55)$$

2.7.3 Métodos de Runge-Kutta

A família de métodos de integração aproximada criada pelos matemáticos Carl David Tolmé Runge(1856-1927) e Martin Wilhelm Kutta(1867-1944) [16] surgiram na tentativa de auxiliar a resolução de problemas, sem que seja necessário calcular as derivadas de f como ocorre com o método de Taylor. Sendo de fácil execução computacional, os métodos de Runge-Kutta se popularizaram por não consumir demasiado tempo, memória ou dificuldade em sua implementação inicial.

A eficiência dos Métodos de Runge-Kutta se tornam evidentes ao notar que a consistência dele é a mesma que apresentam os Métodos de Taylor. Para isso, comecemos por escrever o método de Taylor até a segunda ordem:

$$u_{i+1} = u_i + f_i h + f'_i \frac{h^2}{2!} \quad (2.56)$$

é conveniente nos livrarmos de f'_i representando-o por meio de uma aproximação utilizando novamente o conceito de diferenças finitas progressivas:

$$f'_i \approx \frac{f_{i+1} - f_i}{h} \quad (2.57)$$

Aqui, nos deparamos com um novo problema: $f_{i+1} = f(t_{i+1}, u_{i+1})$ envolve diretamente o valor objetivo do cálculo u_{i+1} . Felizmente, o método conhecido como *Euler Progressivo*[17] nos permite expressar o valor aproximado de u_{i+1} , denominado \bar{u}_{i+1} , em termos já conhecidos:

$$\bar{u}_{i+1} = u_i + h f_i \quad (2.58)$$

Então, substituindo diretamente (2.57) em (2.56) levando em conta a equação (2.58), ficamos com:

$$u_{i+1} = u_i + \frac{h}{2}(f(t_i, u_i) + f(t + h, u_i + hf_i)) \quad (2.59)$$

Costumeiramente, se referem aos termos dentro dos parênteses como:

$$\begin{aligned} K_1 &= f_i \\ K_2 &= f(t + h, u_i + hF_1) \end{aligned} \quad (2.60)$$

o que nos permite reescrever (2.59) de forma mais conveniente:

$$u_{i+1} = u_i + \frac{h}{2}(K_1 + K_2) \quad (2.61)$$

A ordem de consistência desse método pode ser atestada se recorrermos às definições de erro de Truncatura, dadas acima em (2.45) e (2.46). Por comparação destas com os resultados obtidos podemos afirmar que:

$$F_h(t, u) = \frac{1}{2}(K_1 + K_2) \quad (2.62)$$

e ainda, recorrendo à (2.43), (2.44) e (2.52):

$$\begin{aligned} T_h(t, u) &= \frac{1}{h} \int_t^{t+h} f(t, u(t)) dt - F_h(t, u) \\ &= f(t, u(t)) + f'(t, u(t)) \frac{h}{2!} + f''(t, u(t)) \frac{h^2}{3!} + \mathcal{O}(h^3) - F_h(t, u) \end{aligned} \quad (2.63)$$

Expandindo agora K_2 como uma série de Taylor centrada em t , obtemos a expressão:

$$\begin{aligned} K_2 &= f(t, u(t)) + f_t(t, u(t))h + f_u(t, u(t))hK_1 + f_{tt}(t, u(t)) \frac{h^2}{2!} + \\ &\quad + f_{uu}(t, u(t)) \frac{h^2 F_1^2}{2!} + f_{tu}(t, u(t))h^2 K_1 + \mathcal{O}(h^3) \end{aligned} \quad (2.64)$$

podendo ser substituída em (2.63), que após a simplificação resulta:

$$T_h(t, u) = -\frac{h^2}{4} \left[\frac{1}{2} f_{tt} + f_{tu} f - f_t f_u - f_u^2 f \right]_{(t, u(t))} + \mathcal{O}(h^3) \quad (2.65)$$

Portanto, se assumirmos que as derivadas dentro dos colchetes em geral não são nulas, concluímos que o erro de truncatura associado a esse método será dado por:

$$\|T_h\| \leq ch^2 \quad (2.66)$$

Logo, a consistência deste método é 2, a mesma para o método de Taylor de mesma ordem.

De maneira generalizada, podemos obter ordens e consistências mais altas para esta família de métodos com as fórmulas definidas:

$$\begin{aligned} u_{i+1} &= u_i + h \sum_{j=1}^s w_j K_j \\ T_j &= t_i + \alpha_j h \\ U_j &= u_i + h \sum_{m=1}^s \beta_{jm} K_m \\ K_j &= f(T_j, U_j) \end{aligned} \quad (2.67)$$

Nestas fórmulas, s significa o número de estágios do método, enquanto os w_i, α_j e β_{jm} são parâmetros que se determinam em cada estágio, de modo a tornar máxima a ordem de consistência resultante. Por exemplo, para um método de ordem 1 (e conseqüentemente, $p = 1$), as expressões particularizadas se tornam

$$u_{i+1} = u_i + w_1 K_1, \quad K_1 = f(t_i, u_i) \quad (2.68)$$

ou seja, temos apenas um parâmetro para determinar. de imediato, vemos que

$$F_h(t, u) = w_1 K_1 \quad (2.69)$$

e por sua vez,

$$T_h(t, u) = \frac{1}{h} \int_t^{t+h} f(\zeta, u(\zeta)) d\zeta - w_1 K_1 \quad (2.70)$$

desenvolvendo essa integral em série de Taylor tal como fizemos em (2.63), concluímos que

$$T_h(t, u) = (1 - w_1) f(t, u(t)) + f'(\eta, u(\eta)) \frac{h}{2} \quad (2.71)$$

Portanto, para o método ser consistente, é necessário que $w_1 = 1$, o que produz uma ordem de consistência $p = 1$. O método resultante será então:

$$\begin{aligned} K_1 &= f_i \\ u_{i+1} &= u_i + h K_1 \end{aligned} \quad (2.72)$$

ou seja, o método de Euler progressivo é, na realidade, um caso particular dos métodos de Runge-Kutta.

De longe, o método de Runge-Kutta mais famoso utilizado é o de 4ª ordem, por apresentar um balanço razoável entre consistência e número de cálculos por passo. Escolhendo como parâmetros os valores $w_1 = \frac{1}{6}$, $w_2 = \frac{1}{3}$, $w_3 = \frac{1}{3}$, $w_4 = \frac{1}{6}$, obtemos o método

$$\begin{aligned}
 K_1 &= f(t_i, u_i) \\
 K_2 &= (t_i + h/2, u_i + hK_1/2) \\
 K_3 &= (t_i + h/2, u_i + hK_2/2) \\
 K_4 &= (t_i + h, u_i + hK_3) \\
 u_{i+1} &= u_i + \frac{h}{6}(K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4)
 \end{aligned} \tag{2.73}$$

utilizado largamente em rotinas e cálculos computacionais [18].

2.8 Equações Diferenciais com Retardo

Até o momento, todas as considerações acerca dos sistemas dinâmicos referentes aos seus elementos constituintes admitiam que ele era formado por Equações Diferenciais Ordinárias - EDOs. Apesar de fornecerem frequentemente uma boa aproximação para determinar o comportamento de fenômenos naturais, as EDOs apresentam como soluções funções e derivadas que evoluem todas *no mesmo instante*, t . As EDOs representam portanto, soluções ideais e perfeitas que raramente encontram pares existentes na Natureza.

Um tipo mais geral de equação diferencial, entretanto, é capaz de levar em conta a não instantaneidade dos processos naturais que podem vir a descrever. Chamadas de *Equações Diferenciais com Retardo* - EDR ou, em inglês, *Delay Differential Equations* - DDEs - essas equações se caracterizam por ter derivadas de uma variável que é expressa em termos dessa variável (e/ou de suas derivadas de ordem menor) tanto no instante de tempo t quanto nos instantes de tempo anteriores. Por exemplo, as equações

$$\begin{aligned}
 \dot{x}(t) &= -2x(t - r), \\
 \ddot{x}(t) &= -\dot{x}(t) - \dot{x}(t - \tau) + 3 \operatorname{sen} x(t),
 \end{aligned} \tag{2.74}$$

são equações diferenciais com retardo.

Os fatores r e τ adicionados aos argumentos das equações (2.74) são chamados *delays* ou *retardo*, e são classificados de acordo com a maneira em que se inserem no problema:

- os *tempos de retardo discretos* se caracterizam como termos constantes de retardo no argumento;
- os *tempos de retardo distribuídos* se apresentam não como um valor único, mas como uma densidade distribuída em um intervalo no passado. Estes tempos de retardo satisfazem a equação

$$\int_{t-r}^t k(t-s)x(s)ds = \int_0^r k(z)x(t-z)dz, \quad 0 < r < \infty \quad (2.75)$$

indicando uma média ponderada dos valores do intervalo. em (2.75), a função k é conhecida como *kernel* e é normalizada, de modo que $\int_{-\infty}^{\infty} k(y)dy = 1$. Os tempos de retardo distribuídos tendem a oferecer uma maior aproximação da realidade, entretanto, é de mais difícil implementação por causa da função *kernel*: é difícil abstrair seu comportamento apenas dos valores dados no intervalo.

- Se uma função *kernel* $k(u)$ apresentar um valor nulo para qualquer valor de u acima de um valor máximo u_{max} , então o tempo de retardo representado em

$$\int_{-\infty}^t N_1(s)k(t-s)ds = \int_0^{\infty} N_1(t-u)k(u)du \quad (2.76)$$

é chamado *tempo de retardo limitado*, uma vez que define valores de N_1 apenas em um intervalo limitado $[t - u_{max}, t)$. Dada essa afirmação, é possível concluir que todo tempo de retardo discreto é também limitado.

- Caso a equação (2.76) não seja nula fora de um intervalo determinado, dizemos que o delay é *ilimitado*. Equações com delays ilimitados detém uma grande complexidade, uma vez que a possibilidade de se escolher um intervalo variável para o delay gera diversas condições iniciais distintas.

O tempo de retardo pode ainda depender do tempo t , na forma $x(t - \tau(t))$, ou do estado e do tempo, na forma $x(t - \tau(x(t)))$, agregando ainda mais complexidade ao modo de solucionar problemas que os envolvem. Além disso, bem como as EDOs, as EDRs também são classificadas como do tipo autônoma ou não autônoma, cujas definições são as mesmas já explicadas.

2.8.1 Estabilidade e Linearização de EDRs

Analisemos agora um sistema composto por n EDRs, linear, homogêneo e autônomo escrito na forma mais geral possível como:

$$\frac{dy}{dt} = \sum_{j=1}^m \mathbf{A}_j y(t - \tau_j) = \mathbf{A}_1 y(t - \tau_1) + \cdots + \mathbf{A}_m y(t - \tau_m) \quad (2.77)$$

onde cada \mathbf{A}_j é uma matriz $n \times n$. Prosseguindo de maneira semelhante às EDOs, se propormos uma solução do tipo exponencial na forma

$$y(t) = \zeta e^{\lambda t} \quad (2.78)$$

em que ζ é um vetor constante. Aplicando a solução (2.78) em (2.77), obtemos

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(\zeta e^{\lambda t}) &= \sum_{j=1}^m \mathbf{A}_j e^{(t-\tau_j)} \zeta \\ \zeta \lambda e^{\lambda t} &= \zeta e^{\lambda t} \sum_{j=1}^m \mathbf{A}_j e^{-\lambda \tau_j} \\ \left(\lambda \mathbf{1} - \sum_{j=1}^m \mathbf{A}_j e^{-\lambda \tau_j} \right) \zeta &= 0 \end{aligned} \quad (2.79)$$

aqui, também $\mathbf{1}$ é a matriz identidade $n \times n$. Caso $\zeta = 0$, a equação (2.79) é válida para qualquer valor de λ . De outra forma, caso $\zeta \neq 0$, a solução é válida apenas caso λ corresponder à equação característica:

$$\det \left(\lambda \mathbf{1} - \sum_{j=1}^m \mathbf{A}_j e^{-\lambda \tau_j} \right) = 0 \quad (2.80)$$

Aqui se evidencia uma grande diferença entre uma equação diferencial com retardo e uma ordinária: a presença dos retardos τ_j no argumento das funções transforma (2.80) em uma equação transcendental, com infinitas soluções mesmo em uma dimensão, ao contrário do resultado comum de um sistema n -dimensional ter exatamente n soluções.

As soluções de (2.80) para λ determinarão a estabilidade do ponto de equilíbrio. Se para todas as soluções, a parte real de λ for negativa, o ponto é estável; do contrário, o ponto apresentará instabilidade.

Assim como as EDOs, as EDRs que são não lineares também podem passar por um processo de linearização que torna possível o estudo do comportamento das soluções de equilíbrio e seu entorno. Para demonstrar isso, consideremos o agora o sistema n -dimensional não-linear e com retardo abaixo:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= \sum_{j=1}^m f_j^1(x_1(t - \tau_j), x_2(t - \tau_j), \dots, x_n(t - \tau_j)) \\
\frac{dx_2}{dt} &= \sum_{j=1}^m f_j^2(x_1(t - \tau_j), x_2(t - \tau_j), \dots, x_n(t - \tau_j)) \\
&\vdots \\
\frac{dx_n}{dt} &= \sum_{j=1}^m f_j^n(x_1(t - \tau_j), x_2(t - \tau_j), \dots, x_n(t - \tau_j))
\end{aligned} \tag{2.81}$$

Se $x^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$ for um ponto de equilíbrio deste sistema, podemos estudar sua estabilidade por meio da linearização de (2.81) em x^* . Teremos então:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= \sum_{j=1}^m f_j^1(x_1(t - \tau_j), x_2(t - \tau_j), \dots, x_n(t - \tau_j)) \Big|_{x^*} + \\
&\quad + \sum_{j=1}^m \left(\frac{\partial f_j^1}{\partial x_1} \Big|_{x^*} (x_1(t - \tau_j) - x_1^*) + \frac{\partial f_j^1}{\partial x_2} \Big|_{x^*} (x_2(t - \tau_j) - x_2^*) + \dots + \frac{\partial f_j^1}{\partial x_n} \Big|_{x^*} (x_n(t - \tau_j) - x_n^*) \right) \\
\frac{dx_2}{dt} &= \sum_{j=1}^m f_j^2(x_1(t - \tau_j), x_2(t - \tau_j), \dots, x_n(t - \tau_j)) \Big|_{x^*} + \\
&\quad + \sum_{j=1}^m \left(\frac{\partial f_j^2}{\partial x_1} \Big|_{x^*} (x_1(t - \tau_j) - x_1^*) + \frac{\partial f_j^2}{\partial x_2} \Big|_{x^*} (x_2(t - \tau_j) - x_2^*) + \dots + \frac{\partial f_j^2}{\partial x_n} \Big|_{x^*} (x_n(t - \tau_j) - x_n^*) \right) \\
&\vdots \\
\frac{dx_n}{dt} &= \sum_{j=1}^m f_j^n(x_1(t - \tau_j), x_2(t - \tau_j), \dots, x_n(t - \tau_j)) \Big|_{x^*} + \\
&\quad + \sum_{j=1}^m \left(\frac{\partial f_j^n}{\partial x_1} \Big|_{x^*} (x_1(t - \tau_j) - x_1^*) + \frac{\partial f_j^n}{\partial x_2} \Big|_{x^*} (x_2(t - \tau_j) - x_2^*) + \dots + \frac{\partial f_j^n}{\partial x_n} \Big|_{x^*} (x_n(t - \tau_j) - x_n^*) \right)
\end{aligned} \tag{2.82}$$

Se fizermos a substituição de variáveis:

$$y_i(t) = x_i(t) - x_i^*, \quad i = 1, \dots, n$$

é possível ver que

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{dy_i}{dt}$$

e assim, podemos reescrever (2.82) de maneira mais simplificada:

$$\begin{aligned}
 \frac{dy_1}{dt} &= \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n \frac{\partial f_j^1}{\partial x_i} \Big|_{x^*} y_i(t - \tau_j) \\
 \frac{dy_2}{dt} &= \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n \frac{\partial f_j^2}{\partial x_i} \Big|_{x^*} y_i(t - \tau_j) \\
 &\vdots \\
 \frac{dy_n}{dt} &= \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n \frac{\partial f_j^n}{\partial x_i} \Big|_{x^*} y_i(t - \tau_j)
 \end{aligned} \tag{2.83}$$

que é uma forma semelhante à (2.77), com matrizes \mathbf{A}_j , $j = (1, \dots, m)$ do tipo

$$\mathbf{A}_j = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_j^1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_j^1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_j^1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_j^2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_j^2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_j^2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_j^n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_j^n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_j^n}{\partial x_n} \end{bmatrix} \tag{2.84}$$

Agora, se substituirmos \mathbf{A}_j em (2.80), podemos calcular todos os autovalores de λ e assim, analisar a estabilidade do ponto de equilíbrio. Portanto, (2.80) torna-se

$$\begin{aligned}
 &\begin{vmatrix} \lambda e^{-\lambda\tau_1} \frac{\partial f_j^1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_j^1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_j^1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_j^2}{\partial x_1} & \lambda e^{-\lambda\tau_1} - \frac{\partial f_j^2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_j^2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_j^n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_j^n}{\partial x_2} & \cdots & \lambda e^{-\lambda\tau_1} - \frac{\partial f_j^n}{\partial x_n} \end{vmatrix} \lambda e^{-\lambda\tau_1} + \cdots + \\
 &+ \begin{vmatrix} \lambda e^{-\lambda\tau_n} \frac{\partial f_j^1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_j^1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_j^1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_j^2}{\partial x_1} & \lambda e^{-\lambda\tau_n} - \frac{\partial f_j^2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_j^2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_j^n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_j^n}{\partial x_2} & \cdots & \lambda e^{-\lambda\tau_n} - \frac{\partial f_j^n}{\partial x_n} \end{vmatrix} \lambda e^{-\lambda\tau_n} = 0
 \end{aligned} \tag{2.85}$$

A título de exemplo, consideremos um sistema simples, constituído por duas equações diferenciais com retardo, representado a seguir:

$$\begin{aligned}
 \dot{x} &= ax(t) + by(t) \\
 \dot{y} &= cx(t - \tau) + dy(t)
 \end{aligned} \tag{2.86}$$

onde $a, b, c, d > 0$.

O único ponto de equilíbrio para este sistema é o trivial $(0, 0)$. Temos também um termo sem retardo ($\tau_1 = 0$) e um com retardo ($\tau_2 = \tau$). Portanto, temos apenas duas matrizes para o cálculo dos autovalores. Os termos f_j^i , $i, j = 1, 2$ são

$$\begin{aligned} f_1^1 &= ax - by; & f_1^2 &= dy; \\ f_2^1 &= 0; & f_2^2 &= cx; \end{aligned}$$

Sua matriz Jacobiana será então:

$$\mathbf{J} = \mathbf{A}_1 + \mathbf{A}_2 e^{-\lambda\tau} = \begin{bmatrix} a & -b \\ 0 & d \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ c & 0 \end{bmatrix} e^{-\lambda\tau} = \begin{bmatrix} a & -b \\ ce^{-\lambda\tau} & d \end{bmatrix} \quad (2.87)$$

E a equação característica por sua vez, será

$$\lambda^2 - (a + d)\lambda + ad + bce^{-\lambda\tau} \quad (2.88)$$

uma equação transcendental. Felizmente, Cooke e outros autores obtiveram o seguinte teorema em seu trabalho [19]:

Teorema. *Considere a equação*

$$P(\lambda) + Q(\lambda)e^{-\lambda\tau} = 0 \quad (2.89)$$

onde P e Q são funções analíticas na metade direita do plano $\text{Re}\lambda > -\delta$, $\delta > 0$, que satisfaça as seguintes condições:

- i) $P(\lambda)$ e $Q(\lambda)$ não têm zeros imaginários em comum;
- ii) $\overline{P(-iy)} = P(iy)$, $\overline{Q(-iy)} = Q(iy)$, para $y \in \mathbb{R}$ (em que \overline{P} denota o complexo conjugado de P);
- iii) $P(0) + Q(0) \neq 0$
- iv) Há, no máximo, um número finito de raízes na metade direita do plano, quando $\tau = 0$;
- v) $F(y) = \|P(iy)\|^2 - \|Q(iy)\|^2$ para $y \in \mathbb{R}$ tem no máximo um número finito de zeros reais;

Sob essas condições, as seguintes afirmações são verdadeiras:

- a) Suponha que a equação $F(y) = 0$ não tem raízes positivas. Então, se (2.89) é estável em $\tau = 0$, este permanece estável para todo $\tau \geq 0$; por outro lado, se este é instável em $\tau = 0$, este permanece instável para todo $\tau \geq 0$.

b) Suponha que a equação $F(y) = 0$ tenha, pelo menos, uma raiz positiva e que cada raiz positiva seja simples. Enquanto aumenta, trocas de estabilidade podem ocorrer. Existe um número positivo τ^* , tal que, a equação (2.89) é instável para todo $\tau > \tau^*$. Enquanto τ varia de 0 a τ^* , no máximo, um número finito de trocas de estabilidade podem ocorrer.

Podemos escrever (2.88) como (2.89), fazendo:

$$\begin{aligned} P(\lambda) &= \lambda^2 - (a + d)\lambda + ad \\ Q(\lambda) &= bc \end{aligned} \tag{2.90}$$

o que nos permite a análise à luz do teorema 2.8.1.

i) Temos como raízes de P

$$\begin{aligned} \lambda_{1,2} &= \frac{(a + d) \pm (a - d)}{2} \\ \Rightarrow \lambda_1 &= a; \quad \lambda_2 = d \end{aligned}$$

Q não possui raízes, já que $b, c > 0$. Logo, a primeira condição do teorema é satisfeita.

ii) Substituindo os valores de λ em (2.88), temos

$$\begin{aligned} P(-iy) &= -y^2 + (a + d)iy + ad; & \overline{P(-iy)} &= -y^2 - (a + d)iy + ad; \\ P(iy) &= -y^2 - (a + d)iy + ad; \\ \overline{P(-iy)} &= P(iy) \end{aligned}$$

adicionalmente, $\overline{Q(-iy)} = bc = Q(iy)$. Está garantida a condição ii) do teorema 2.8.1.

iii)

$$P(0) + Q(0) = ad + bc \neq 0$$

O que garante a condição iii).

iv) Resolvendo (2.88) para $\tau = 0$, segue imediatamente que

$$\lambda_{1,2} = \frac{(a + d) \pm \sqrt{(a - d)^2 - 4bc}}{2}$$

Portanto, um número limitado de raízes. Isso garante a condição iv).

v)

$$\begin{aligned} F(y) &= \|P(iy)\|^2 - \|Q(iy)\|^2 = \|-y^2 + ad - (a+d)iy\|^2 - \|bc\|^2 \\ &= (y^2 - ad)^2 + (a+d)^2 y^2 - b^2 c^2 = y^4 + (a^2 + d^2)y^2 + a^2 d^2 - b^2 c^2 \end{aligned}$$

Portanto, $F(y) = 0$ será verdadeiro se:

$$y = \pm \sqrt{\frac{-(a^2 + d^2) \pm \sqrt{(a^2 - d^2)^2 + 4b^2 c^2}}{2}}$$

Também um número limitado de raízes.

Agora, é necessário saber em qual das opções dadas pelo teorema 2.8.1 a equação (2.88) se encaixa, o que seria possível se soubéssemos os valores nominais das constantes a, b, c, d .

Por outro lado, a solução mais geral possível para (2.88) é dada por

$$\lambda = p + iq \quad (2.91)$$

Substituindo isso em (2.88), vem:

$$(p + iq)^2 - (a + d)(p + iq) + ad + bce^{-(p+iq)\tau}$$

Agora, se simplificarmos esta equação utilizando a fórmula de Euler ($e^{i\theta} = \cos \theta + i \sin \theta$) e separarmos a parte real da imaginária, chega-se de imediato em

$$\begin{aligned} p^2 - q^2 - (a + d)p + ad + bce^{-p\tau} \cos q\tau &= 0 \\ pq + (a + d)q - bce^{-p\tau} \sin q\tau &= 0 \end{aligned} \quad (2.92)$$

A estabilidade do ponto de equilíbrio vai depender apenas do sinal de p , já que, de acordo com o mostrado em (2.91), λ naquela forma seria a solução mais geral; Dessa forma, o ponto de bifurcação do sistema ocorre em $p = 0$. Substituindo esse valor em (2.92), chegamos à

$$\begin{aligned} -q^2 + ad + bc \cos q\tau &= 0 \\ (a + d)q - bc \sin q\tau &= 0 \end{aligned} \quad (2.93)$$

onde, isolando o seno e o cosseno temos:

$$\cos q\tau = \frac{q^2 - ad}{bc} \quad \text{sen } q\tau = \frac{(a + d)q}{bc} \quad (2.94)$$

Ainda, utilizando a relação trigonométrica fundamental $\text{sen}^2 x + \cos^2 x = 1$ em (2.94), obtemos uma expressão que nos permite determinar q :

$$\begin{aligned} \cos^2 q\tau + \text{sen}^2 q\tau &= 1 = \left(\frac{q^2 - ad}{bc}\right)^2 + \left(\frac{(a + d)q}{bc}\right)^2 \\ \Rightarrow q^4 + (a^2 + d^2)q^2 + a^2d^2 - b^2c^2 &= 0 \end{aligned}$$

e podemos escrever q como o conjunto de soluções

$$q = \pm \sqrt{\frac{-(a^2 + d^2) \pm \sqrt{(a^2 - d^2)^2 + 4b^2c^2}}{2}} \quad (2.95)$$

Por fim, chamamos de *retardo crítico* τ^* o valor de τ para o qual um sistema sofre uma bifurcação. Neste caso, podemos encontrar τ^* fazendo

$$\frac{\text{sen } q\tau^*}{\cos q\tau^*} = \text{tg } q\tau^* = \frac{(a + d)q}{q^2 - ad} \Rightarrow \tau^* = \frac{1}{q} \text{tg}^{-1} \frac{(a + d)q}{q^2 - ad} \quad (2.96)$$

Agora, basta substituir (2.95) em (2.96) para encontrarmos o valor de τ^* . Vale salientar entretanto, que só é possível encontrar este valor se estivermos considerando o caso b) do teorema 2.8.1.

2.8.2 Método de Runge-Kutta para EDRs

Embora os métodos de Runge-Kutta tenham sido criados inicialmente para resolver problemas com equações diferenciais ordinárias, a literatura mais recente tem mostrado que é possível realizar as adaptações necessárias para que eles possam fazer a integração de EDRs. [20], [21], [22]

Portanto, seja N um inteiro positivo e seja $\tau \in \mathbb{R}^N$ um vetor exclusivamente formado por tempos de retardo. Denotemos também $u_{\tau_i} = u(t - \tau_i)$, e u_0 uma função do tempo t e de $\tau_i, i = 1, \dots, N$; Neste caso, podemos dar forma ao PVI:

$$\begin{aligned} u'(t) &= f(t, u, u_{\tau_1}, \dots, u_{\tau_N}), \quad t \in [t_0, T] \\ u(t) &= u_0(t, \tau), \quad t \leq t_0 \end{aligned} \quad (2.97)$$

Expandindo u em uma expansão de Taylor, chegamos a:

$$u_{n+1} = u_n + u'_n h + \frac{h^2}{2} u''_n + \mathcal{O}(h^3) \quad (2.98)$$

E, se denotarmos por F_u a matriz das derivadas de f em relação à u , então podemos escrever a segunda derivada de u em relação ao tempo, em termos de F , como:

$$u'' = F' + F_u F + \sum_{i=1}^N F_{u_{\tau_i}} u'_{\tau_i} \quad (2.99)$$

Agora, dada a necessidade de u'_{τ_i} para a determinação dos coeficientes de Runge-Kutta na forma explícita, o sistema (2.97) passa a conter mais um elemento, sendo reescrito como

$$\begin{aligned} u'(t) &= f(t, u, u_{\tau_1}, \dots, u_{\tau_N}), \quad t \in [t_0, T] \\ u'_{\tau_i}(t) &= f(t - \tau_i, u_{\tau_i}, u_{\tau_1 + \tau_i}, \dots, u_{\tau_N + \tau_i}), \quad t \in [t_0, T] \\ u(t) &= u_0(t, \tau), \quad t \leq t_0 \end{aligned} \quad (2.100)$$

Se representarmos agora os elementos de (2.100) com as variáveis $Z = \{u, u_{\tau_1}, \dots, u_{\tau_N}\}$ e $Z_0 = u_0(t, \tau)$ para $t \leq t_0$, bem como

$$G(t, Z) = \left\{ \begin{array}{l} f(t, u, u_{\tau_1}, \dots, u_{\tau_n}) \\ f(t - \tau_1, u_{\tau_1}, u_{\tau_1 + \tau_1}, \dots, u_{\tau_n + \tau_1}) \\ f(t - \tau_2, u_{\tau_2}, u_{\tau_1 + \tau_2}, \dots, u_{\tau_n + \tau_2}) \\ \vdots \\ f(t - \tau_n, u_{\tau_n}, u_{\tau_n + \tau_1}, \dots, u_{\tau_n + \tau_n}) \end{array} \right\} \quad (2.101)$$

Podemos reescrever agora o sistema mostrado em (2.97) como

$$\begin{aligned} Z'(t) &= f(t, Z), \quad t \in [t_0, T] \\ Z(t) &= Z_0(t), \quad t \leq t_0. \end{aligned} \quad (2.102)$$

ou seja, um sistema bem semelhante ao apresentado em (2.56). Dessa forma, podemos aplicar o Método de Runge-Kutta (equações (2.67)), ficando com

$$\begin{aligned}Z_{n+1} &= Z_n + h \sum_{i=1}^s b_i K_i \\K_1 &= f(t_n, Z_n) \\K_i &= f(t + c_i h, Z_n + \sum_{j=1}^{i-1} a_{i,j} K_j), \quad i = 2, \dots, s\end{aligned}\tag{2.103}$$

3 Modelo e Resultados

3.1 O Modelo

Em 2014, Shu, Wang e Watmough [23] propuseram um sistema composto por duas equações diferenciais com retardo, com o intuito de simular uma infecção viral, levando em conta a resposta imunológica àquela infecção. Nele, $y(t)$ se refere à flutuação da população viral, enquanto $z(t)$ representa a quantidade de células imunológicas ativas na resposta, ambas no instante t :

$$\begin{aligned} \dot{y} &= ry(t) \left(1 - \frac{y(t)}{K}\right) - ay(t) - py(t)z(t) \\ \dot{z} &= \frac{cy(t-\tau)z(t-\tau)}{1+dy(t-\tau)} - qy(t)z(t) - bz(t) \end{aligned} \quad (3.1)$$

Acima, r representa a taxa de replicação viral para a população $y(t)$, e assume-se que essa taxa decresce linearmente conforme a população cresce até atingir o valor de zero quando $y(t)$ for igual a K . A população viral decai com taxa a , de forma que os vírus apresentam uma taxa de crescimento líquido de $r - a$ e uma capacidade de suporte $K(r - a)/r$. Além disso, é modelado que os vírus são destruídos por meio do encontro com as células do sistema imunológico com pyz . A ativação das células imunológicas z em um instante de tempo t está condicionada às populações viral e imunológica no instante $t - \tau$ representando o tempo de reconhecimento e preparação do sistema imunológico para lutar contra a infecção, de maneira que seu crescimento é proporcional para baixos valores de $y(t)$ e tende a saturar para uma população viral suficientemente alta, como expresso em $\frac{cy(t-\tau)z(t-\tau)}{1+dy(t-\tau)}$. Os agentes do sistema imunológicos são inibidos pelos vírus com qyz e morrem naturalmente com b .

O modelo (3.1) apresenta uma complexa dinâmica, caracterizada por uma série de bifurcações, bi-estabilidade, oscilações transientes e caos; porém, não traz informações acerca da capacidade mutativa do vírus, que ocorre quando sua replicação está sendo efetuada.

O nosso modelo procura suprir essa necessidade. A introdução de uma nova equação que procura modelar a população viral que sofreu mutação leva a novos resultados e diferentes quadros possíveis de estabilidade. O sistema que propomos também tem a introdução de novas constantes, que em conjunto com as equações, tenta se aproximar do seu análogo físico.

$$\begin{aligned}
\dot{y} &= r(1 - \alpha)y(t) \left(1 - \frac{y(t)}{K}\right) - ay(t) - py(t)z(t) \\
\dot{y}_m &= \alpha_m r_m y_m(t) \left(1 - \frac{y_m(t)}{K_m}\right) - a_m y_m(t) - p_m y_m(t)z(t) \\
\dot{z} &= \frac{cy(t - \tau_1)z(t - \tau_1)}{1 + dy(t - \tau_1)} + \frac{c_m y_m(t - \tau_2)z(t - \tau_2)}{1 + d_m y_m(t - \tau_2)} - qy(t)z(t) - q_m y_m(t)z(t) - bz(t)
\end{aligned} \tag{3.2}$$

À semelhança de (3.1), aqui \dot{y} e \dot{z} representam a variação das populações de vírus e da resposta imunológica, respectivamente; y_m representa taxa de variação da população de vírus que sofreram alguma mutação, denotada por $y_m(t)$. Ao contrário de (3.1), a constante $r(1 - \alpha)$ representa a taxa de crescimento da concentração de vírus que não sofreram nenhum tipo de mutação (usualmente referidos como *selvagens*). Isso nos dá uma taxa de crescimento líquida de $r(1 - \alpha) - a$ e uma capacidade de suporte igual a $\frac{K(r(1-\alpha)-a)}{r(1-\alpha)}$. A população de células imunológicas $z(t)$ cresce proporcionalmente às populações de vírus no organismo, com termos de saturação $1 + dy(t - \tau_1)$ e $d_m y_m(t - \tau_2)$. Esses linfócitos também são destruídos por meio dos encontros com os vírus de acordo com q e q_m , e são eliminados naturalmente devido aos processos do corpo humano com b . Adicionalmente, extendemos o modelo incluindo uma equação para reger a dinâmica de vírus que sofreram alguma mutação, representadas por $y_m(t)$, com taxas de crescimento logístico e capacidade de suporte igual a $\alpha_m r_m - a_m$ e $\frac{K_m(\alpha_m r_m - a_m)}{\alpha_m r_m}$ respectivamente, sendo eliminados pelo sistema imunológico com p_m .

Finalmente os tempos de retardo τ_1 , τ_2 significam, à semelhança de (3.1), o intervalo de tempo necessário para o sistema imune reconhecer e se preparar para atacar efetivamente os agentes da infecção. Nos atentando ao valor consideravelmente menor da densidade populacional y_m , é assumido que $\tau_1 \pm \tau_2$.

Os parâmetros que utilizamos nas simulações são estimativas biológicas encontradas em [23], [24]:

$$\begin{aligned}
r &= 6 \text{ dia}^{-1}, & K &= 3 \text{ vírus mm}^{-3}, & p &= 1 \text{ mm}^3 \text{ cells}^{-1} \text{ dia}^{-1}, \\
a &= 3 \text{ dia}^{-1}, & c &= 4 \text{ mm}^3 \text{ vírus}^{-1} \text{ dia}^{-1}, & d &= 0.5 \text{ mm}^{-3} \text{ vírus}^{-1}, \\
b &= 1 \text{ dia}^{-1}, & q &= 1 \text{ mm}^{-3} \text{ vírus}^{-1} \text{ dia}^{-1}.
\end{aligned}$$

Os mesmos valores foram utilizados para os parâmetros $K_m, r_m, a_m, c_m, d_m, q_m$ exceto $p_m = 0.9$. Também consideramos $\alpha = 0.05$ e $\alpha_m = 1$.

3.2 Resultados

Embora [23] traga vários resultados relevantes analiticamente para (3.1), a análise do sistema (3.2) se torna extremamente complexa ao levar em conta a população y_m . Sendo assim, o foco se deu sobre alguns resultados numéricos possíveis.

Utilizando as equações (2.82) e (2.85), podemos escrever a matriz Jacobiana de (3.2) em sua forma geral, dada por:

$$J = \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & -py^* \\ 0 & J_{22} & -p_m y_m^* \\ j_{31} e^{-\lambda\tau_1} & j_{32} e^{-\lambda\tau_2} & J_{33} \end{bmatrix} \quad (3.3)$$

onde:

$$\begin{aligned} J_{11} &= r(1 - \alpha)\left(1 - \frac{2y^*}{K}\right) - a - pz^*; \\ J_{22} &= \alpha_m r_m \left(1 - \frac{2y_m}{K_m}\right) - a_m - p_m z^*; \\ J_{33} &= \frac{cy^*}{(1+dy^*)} + \frac{c_m y_m^*}{(d_m y_m^* + 1)} - qy^* - q_m y_m^* - b; \\ j_{31} &= \left(\frac{cz^*}{(1+dy^*)^2} - qz^*\right); \\ j_{32} &= \left(\frac{c_m z^*}{(1+d_m y_m)^2} - q_m z^*\right); \end{aligned}$$

3.2.1 Pontos de equilíbrio para $\tau_{1,2} = 0$

Para delays nulos, o sistema (3.2) tem 11 pontos de equilíbrio. Dentre eles, os mais fáceis de escrever são:

$$\begin{aligned} y &= 0, y_m = 0, z = 0; \\ y &= 0, y_m = \frac{K_m(r_m - a_m)}{r_m}, z = 0; \\ y &= \frac{K(\alpha r + a - r)}{(r(-1 + \alpha))}, y_m = 0, z = 0; \end{aligned} \quad (3.4)$$

Na origem (ou seja, se $y(t), y_m(t), z(t) = 0$) a matriz Jacobiana vale:

$$\tilde{J} = \begin{bmatrix} r(1 - \alpha) - a & 0 & 0 \\ 0 & r_m - a_m & 0 \\ 0 & 0 & -b \end{bmatrix}. \quad (3.5)$$

Os autovalores são $-\alpha r - a + r$, $r_m - a_m$, $-b$. A estabilidade ainda pode ser conseguida para as taxas de crescimento viral r, r_m suficientemente baixas, e taxas de decaimento a, a_m suficientemente altas. Nessas condições, a dinâmica é levada a um quadro em que não há vírus selvagens ou mutantes, nem agentes do sistema imune. Para os

Tabela 1 – Pontos de Equilíbrio de (3.2) e sua respectiva estabilidade.

Pontos de Equilíbrio			Estabilidade
y	y_m	z	
0	0	0	Instável
1,421052632	0	0	Instável
0	1,5	0	Instável
1,421052632	1,5	0	Instável
0,4384471872	0	1,866950344	Instável
4,561552813	0	-5,966950344	Instável
0	0,4384471872	2,359006251	Instável
0	4,561552813	-6,803450695	Instável
-2,371546352	-1,742672131	7,205938069	Instável
5,568989996	5,046486447	-7,881080993	Estável
0,06265629108	0,3385711289	2,580953047	Estável

parâmetros escolhidos, o ponto fixo permanece instável $\forall \tau_1, \tau_2$. Cabe destacar que o mesmo pode ser dito dos outros pontos de equilíbrio em (3.4) - também permanecem instáveis, independente do tempo de retardo.

Dos 11 pontos de equilíbrio, 6 são chamados *pontos faciais* (do inglês *facial points*), ou seja, pontos que têm ao menos uma das componentes nula. Apenas dois destes pontos são estáveis; porém, um deles ($y = 5,568989996, y_m = 5,046486447, z = -7,881080993$) não representa relevância física, visto que seu resultado envolve uma grandeza negativa.

3.2.2 Influência do Tempo de Retardo

Para analisar a influência dos delays na estabilidade do sistema (3.2), se mostra útil o teorema descoberto por Cooke [19] e já enunciado no Capítulo 2. Para o nosso modelo, consideremos $\tau_1 = \tau_2 = \tau$. Para o ponto de equilíbrio estável considerado, a matriz jacobiana (3.3) dá origem à equação característica:

$$(-0,4825880248 - 1,960851071\lambda)e^{-\lambda\tau} - 0,7961892098\lambda^2 - \lambda^3 - 0,08061172163\lambda + 8,06117224310 \quad (3.6)$$

Portanto, uma equação do tipo $R(\lambda) + S(\lambda)e^{-\lambda\tau}$. Dessa forma, podemos construir a função $F(iy) = |R(iy)|^2 - |S(iy)|^2$ obtendo assim

$$0,4726938145y^4 + y^6 - 3,838438673y^2 - 0,2328912017 \quad (3.7)$$

cujas soluções são $\pm 1,330454624$, $\pm 0,2455259061i$, $\pm 1,477335558i$. Logo, devemos esperar que haja uma mudança de estabilidade com o aumento de τ . Isto pode ser visto ao representar um plano do espaço de fase do sistema: na figura 14, estão representadas as grandezas $z(t)$ versus $y(t)$ para valores de τ : $\tau = 0$, $\tau = 0,2$, $\tau = 5$, $\tau = 15$.

Manter os tempos de atraso como parâmetro permite observar também a emergência de regimes caóticos nos sistemas. Fazendo $y_m = 0$ e $K_m, r_m a_m, c_m, d_m, q_m, \tau_2 = 0$ em (3.2), chegamos ao sistema (3.1) proposto em [23]. Representando em um gráfico a amplitude máxima de $z(t)$ em função de τ_1 observamos claramente a ocorrência de uma série de bifurcações que levam a dinâmica do sistema de oscilações sustentadas para o comportamento caótico. Já em (3.2), a introdução de y_m e do termo $\frac{c_m y_m(t) z(t)}{1 + d_m y_m(t)}$ com $\tau_2 = 0$ muda completamente a dinâmica do sistema: observa-se o comportamento periódico e a criação de novos padrões oscilatórios, mas não há presença caótica no regime. Isso pode ser visto na figura 15. Em 15a vemos o movimento periódico se tornar caótico, com algumas janelas de período bem definido em $\tau = 9$ e $\tau = 14$.

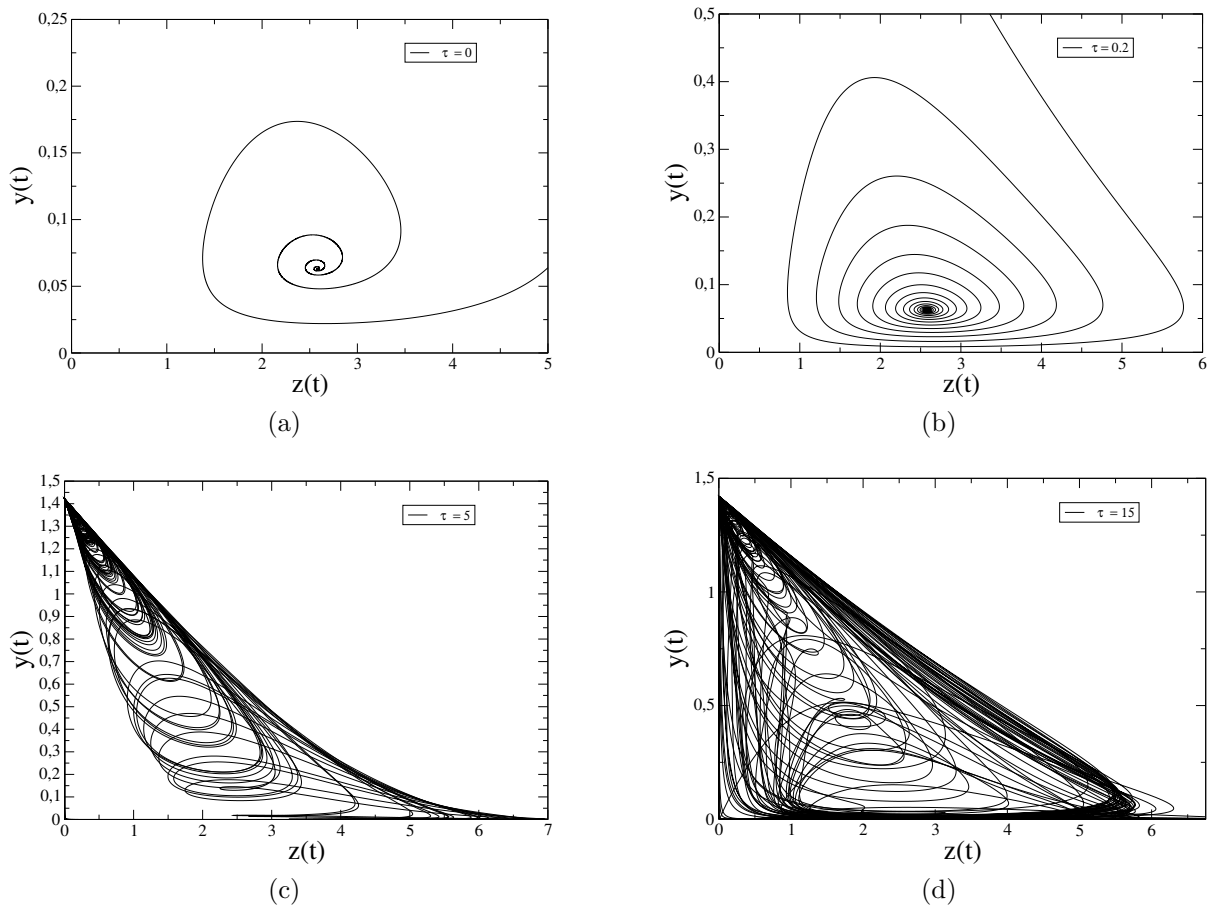
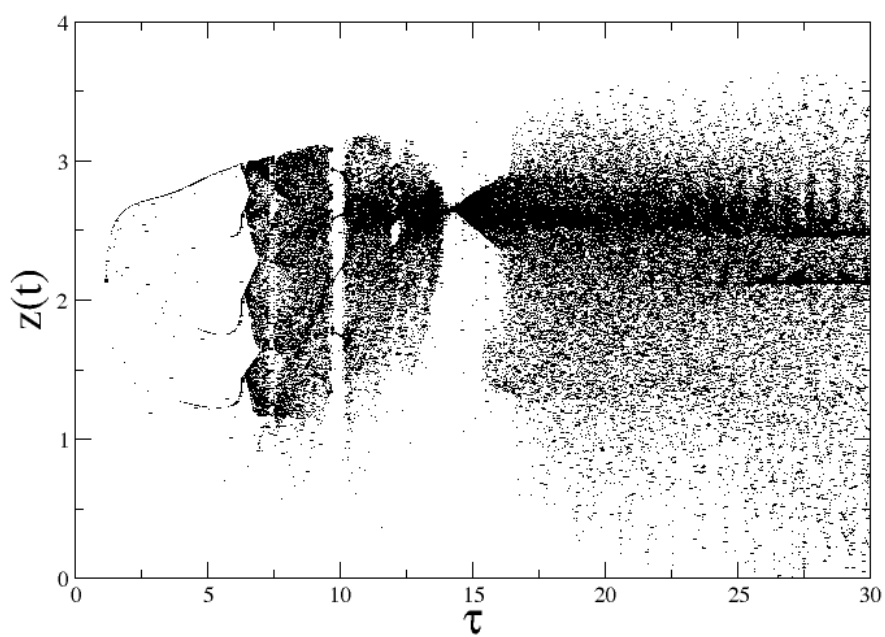


Figura 14 – Retratos de Fase para o caso $\tau_1 = \tau_2 = \tau$. Em 14a, $\tau = 0$, em 14b, $\tau = 0, 2$, em 14c, $\tau = 5$, e em 14d, $\tau = 15$. Em todos os casos, $\alpha = 0, 05$.

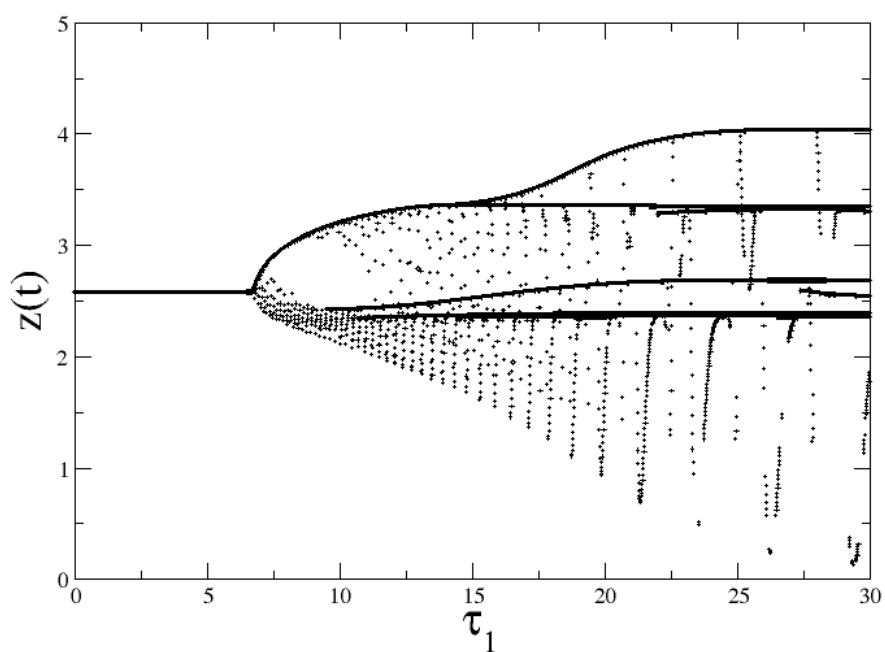
Fonte – Autor.

O comportamento observado nas figuras 14 mostra a possibilidade da formação de vários ciclos limite com períodos diferentes em contraste ao ponto fixo estável para delays nulos ou para os resultados obtidos em [23], com ciclos limite bem definidos. Como explicitado anteriormente, a presença de um ciclo limite está relacionada ao regime oscilatório do sistema, e por conseguinte a presença de vários ciclos limite tendem a indicar a criação de várias órbitas com oscilações erráticas conforme evolui sua dinâmica.

De maneira semelhante ao que ocorre em 15a, a presença do segundo delay e da nova equação presentes no sistema (3.2) modifica o padrão oscilatório da dinâmica radicalmente como visto em 16, gerando uma série de novas bifurcações dependentes do delay para a resposta imunológica, uma característica semelhante ao apontado em [23] como característica de um regime caótico, possivelmente originado por meio de dobras de período.



(a)



(b)

Figura 15 – Máxima amplitude de $z(t)$ como uma função de τ para o modelo (3.1) (15a) e como função de τ_1 , mantendo $\tau_2 = 0$ para o modelo (3.2) (15b).

Fonte – Autor.

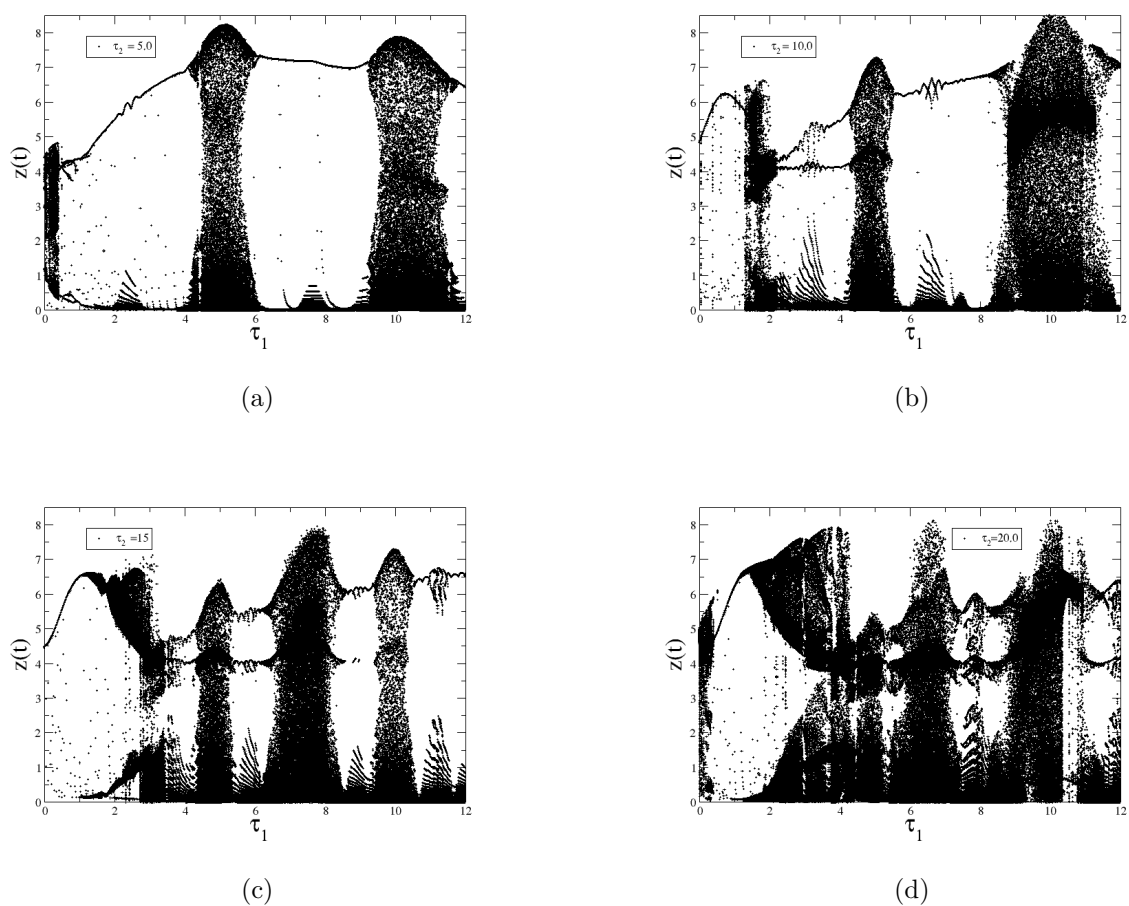


Figura 16 – Máximos de $z(t)$ como função de τ_1 para τ_2 fixo. A presença de τ_2 não nulo leva o modelo (3.2) ao comportamento caótico. Em (16a), $\tau_2 = 5$. Em (16b), $\tau_2 = 10$. Em (16c), $\tau_2 = 15$. Em (16d), $\tau_2 = 20$.

Fonte – Autor.

4 Conclusão

De maneira geral, o objetivo desse trabalho foi sugerir um modelo como tentativa de descrever fisicamente como ocorre uma infecção viral. Especificamente, nos concentramos nos aspectos técnicos que ele poderia apresentar – pontos de equilíbrio condizentes com a realidade, condições de estabilidade, oscilações periódicas de flutuações que se apresentam como características das infecções, bifurcações e emergência de regimes caóticos em sua dinâmica.

A resposta não instantânea e a frequente não-linearidade dos processos naturais demandaram o uso de técnicas matemáticas sofisticadas para a modelagem, justificando assim o uso do tempo de retardo nas equações diferenciais; entretanto, a dificuldade advinda dessa introdução e o pouco desenvolvimento da Teoria das Bifurcações permitem muito pouco além das análises numéricas realizadas quando um sistema não se relaciona diretamente com uma forma canônica pré-estabelecida.

Cabe destacar que os resultados mostram a emergência de caos na dinâmica do sistema e a troca da estabilidade com o aumento do tempo de retardo; de acordo com a literatura utilizada, é frequente o regime caótico na Natureza, sendo caóticos alguns dos modelos mais aproximados.

Uma parte desses resultados foi submetida à publicação no periódico internacional *Physica A*, com o título *A nonlinear delayed model for the immune response*. Durante a realização do trabalho, firmou-se a parceria internacional com o Professor Dr H.E. Stanley, professor na instituição Boston University, Estados Unidos.

Como perspectivas, cabe um maior desenvolvimento deste modelo – a título de exemplo, podemos estimar regimes caóticos por meio dos expoentes de Lyapunov, ou mesmo calcular a dimensão fractal de seus atratores. A elaboração de outros modelos, tendo em vista agentes infecciosos como bactérias, protozoários pode ser um produtivo caminho para também fazer uso das equações diferenciais com retardo e expandir o conhecimento de como ele influencia as dinâmicas de um sistema. Adicionalmente, buscar a realização de parcerias com laboratórios de biologia capazes de efetuar medidas e tratar informações necessárias para confirmação experimental.

Referências

- 1 CANN, A. J. *Principles of Molecular Virology (Standard Edition)*. [S.l.]: Academic Press, 2001.
- 2 VÍRUS. Wikipédia. Disponível em: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/V%C3%ADrus>>. Acesso em: 20 jan. 2017.
- 3 PILLAI, S.; ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. *Imunologia celular e molecular*. [S.l.]: Elsevier Brasil, 2015.
- 4 SISTEMA Imunológico: células e defesa inespecífica. Ana Luisa Miranda Vilela. Disponível em: <<http://www.afh.bio.br/imune/imune1.asp>>. Acesso em: 18 jan. 2017.
- 5 CLAUDINO, E. d. S. Dinâmica da interação do sistema imune com uma população de agentes infecciosos. Universidade Federal de Alagoas, 2009.
- 6 MINISTERIO DA SAUDE DO BRASIL. Aids no brasil. In: _____. 2017. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil>>. Acesso em: 20 jan. 2017.
- 7 MINISTERIO DA SAUDE DO BRASIL. Boletim epidemiológico - monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus zika. In: _____. 2017. v. 47, n. 26. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/julho/15/2016-boletim-epi-n28-dengue-chik-zika-se23.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2017.
- 8 MINISTERIO DA SAUDE DO BRASIL. Boletim epidemiológico - monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus zika. In: _____. 2017. v. 47, n. 34. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/outubro/18/2016-029-Dengue-publicacao-n-34.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2017.
- 9 HUTCHINSON, G. E. Circular causal systems in ecology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Blackwell Publishing Ltd, v. 50, n. 4, p. 221–246, 1948.
- 10 SMITH, H. L. An introduction to delay differential equations with applications to the life sciences. Springer Science+ Business Media, LLC, 2011.
- 11 HILBORN, R. C. *Chaos and nonlinear dynamics: an introduction for scientists and engineers*. [S.l.]: Oxford University Press on Demand, 2000.
- 12 FIEDLER-FERRARA, N.; PRADO, C. C. do. *Caos: uma introdução*. [S.l.]: Edgar Blucher, 1994.
- 13 KARAASLANLI, C. Ç. *Bifurcation analysis and its applications*. [S.l.]: INTECH Open Access Publisher, 2012.
- 14 OTT, E. *Chaos in dynamical systems*. [S.l.]: Cambridge university press, 2002.
- 15 ATTRACTOR. Wikipedia. Disponível em: <<https://en.wikipedia.org/wiki/Attractor>>. Acesso em: 18 mar. 2017.
- 16 RUNGE-KUTTA Methods. Wikipedia. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Runge%E2%80%93Kutta_methods>. Acesso em: 18 jan. 2017.

- 17 HEITOR, P. *Métodos Numéricos*. [S.l.]: Lisboa, Portugal, Escolar Editora, 1995.
- 18 PRESS, W. H. *FORTRAN Numerical Recipes: Numerical recipes in FORTRAN 90*. [S.l.]: Cambridge University Press, 1996.
- 19 COOKE, K. L.; DRIESSCHE, P. V. D. On zeroes of some transcendental equations. *Funkcialaj Ekvacioj*, v. 29, n. 1, p. 77–90, 1986.
- 20 SOUZA, E. de; LYRA, M.; GLERIA, I. Critical bifurcations and chaos in a delayed nonlinear model for the immune response. *Chaos, Solitons & Fractals*, Elsevier, v. 42, n. 4, p. 2494–2501, 2009.
- 21 KUATE, R. et al. *A delay differential equation solver for MONOLIX & MLXPLORE*. Tese (Doutorado) — INRIA, 2014.
- 22 GLERIA, I.; NETO, A. R.; CANABARRO, A. Nonlinear models for the delayed immune response to a viral infection. *Brazilian Journal of Physics*, Springer US, v. 45, n. 4, p. 450–456, 2015.
- 23 SHU, H.; WANG, L.; WATMOUGH, J. Sustained and transient oscillations and chaos induced by delayed antiviral immune response in an immunosuppressive infection model. *Journal of mathematical biology*, Springer, v. 68, n. 1-2, p. 477–503, 2014.
- 24 KOMAROVA, N. L. et al. Boosting immunity by antiviral drug therapy: a simple relationship among timing, efficacy, and success. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 100, n. 4, p. 1855–1860, 2003.
- 25 TAM, J. Delay effect in a model for virus replication. *Mathematical Medicine and Biology*, IMA, v. 16, n. 1, p. 29–37, 1999.
- 26 WODARZ, D.; CHRISTENSEN, J. P.; THOMSEN, A. R. The importance of lytic and nonlytic immune responses in viral infections. *TRENDS in Immunology*, Elsevier Current Trends, v. 23, n. 4, p. 194–200, 2002.
- 27 WANG, K.; WANG, W.; LIU, X. Viral infection model with periodic lytic immune response. *Chaos, Solitons & Fractals*, Elsevier, v. 28, n. 1, p. 90–99, 2006.
- 28 NELSON, P. W.; PERELSON, A. S. Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection. *Mathematical Biosciences*, v. 179, n. 1, p. 73–94, 2002.
- 29 ROUSSEL, M. R. Delay-differential equations. p. 1–12, 2005.
- 30 RUAN, S. Delay differential equations in single species dynamics. *Delay Differential Equations and Applications*, p. 477–517, 2006.