

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE FÍSICA

Dinâmica da interação do sistema imune
com uma população de agentes infecciosos.

ELDER DE SOUZA CLAUDINO

Maceió – Alagoas

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE FÍSICA

Dinâmica da interação do sistema imune
com uma população de agentes infecciosos.

ELDER DE SOUZA CLAUDINO

Dissertação apresentada no Instituto de Física
da Universidade Federal de Alagoas como parte
dos créditos para a obtenção do título de Mestre
em Ciências.

Orientadores:

Prof. Iram Marcelo Gléria

Prof. Marcelo Leite Lyra

Maceió - Alagoas

2009

Catlogação na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária Responsável: Helena Cristina Pimentel do Vale

C615d Claudino, Elder de Souza.
Dinâmica da interação do sistema imune com uma população de agentes infecciosos / Elder de Souza Claudino. – Maceió, 2009.
101 f. : il. graf.

Orientador: Iram Marcelo Gléria.
Co-Orientador: Marcelo Leite Lyra.
Dissertação (mestrado em Física da Matéria Condensada) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Física. Maceió, 2009.

Bibliografia: f. 98-101.

1. Sistemas dinâmicos. 2. Dinâmica não Linear. 3. Caos. I. Título.

CDU: 531-12/.13



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

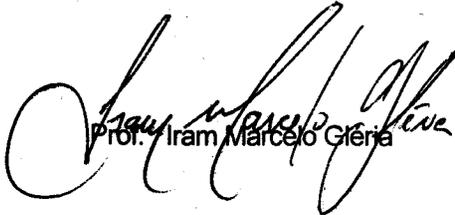
*“Dinâmica da interação do sistema imune com uma
população de agentes infecciosos”*

por

Elder de Souza Claudino

A Banca Examinadora composta pelos professores Iram Marcelo Gléria (orientador), do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas, Marcelo Leite Lyra, do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas e Bernardo de Assunção Mello da EMBRAPA, consideram o candidato aprovado com grau “A”.

Maceió, 11 de fevereiro de 2009


Prof. Iram Marcelo Gléria


Prof. Marcelo Leite Lyra


Prof. Bernardo de Assunção Mello

Aos meus pais: Antônio Onofre e Rosilda Martins,
à minha esposa Rosiene, à minha filha Ewilyn e
aos meus irmãos: Elvis, Daniela e Erick, por
tudo que representam em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ultrapasso mais uma etapa da minha vida profissional, com o regozijo de poder continuar a minha jornada olhando para as próximas fases que virão, e que serão, sem dúvida, difíceis, mas não impossíveis.

Há tantos a agradecer por se dedicarem a mim de maneira tão sublime. Pessoas que me ajudaram tão intensamente e que foram meu braço direito na hora da fraqueza, minha alegria na hora da tristeza, minha paz em meio à tribulação, uma luz em meio à escuridão.

Sou grato à minha família pela compreensão, cuidado, carinho, amor fraternal e dedicação que me ofertaram durante esses dois anos da pós-graduação. Em especial, meus pais, por todas as coisas que me proporcionaram durante toda a minha vida. Sem eles, seria difícil estar aonde estou.

Quero ofertar meus sinceros agradecimentos, exclusivamente, à minha esposa, que tem me ajudado de modo eficaz a alcançar os meus objetivos e que nos momentos de minha ausência dedicados ao estudo, sempre entendeu que o futuro, é feito a partir da constante dedicação no presente. Além do mais, é importante salientar a sua dedicação, companheirismo, incentivo, amor e afeto, que me revigoraram nos momentos em que eu mais precisei, fazendo-me seguir adiante, olhando sempre para o “norte”.

Aos professores Iram e Marcelo pela orientação prestada no desenvolvimento deste trabalho. Assim como, pela paciência, pela atenção nos momentos cruciais, pelas aulas ministradas no decorrer do curso e pelos conhecimentos e experiências difundidos ao longo destes anos. Sinto-me lisonjeado por ter tido a oportunidade de trabalhar com pessoas de grande personalidade.

Aos professores que não somente me ensinaram, mas me fizeram aprender. A

palavra mestre, nunca fará justiça aos professores dedicados, aos quais, sem nominar terão meu eterno agradecimento.

A todos os colegas e amigos pelo apoio e incentivo constantes, que fortaleceram os laços da igualdade, num ambiente fraterno e respeitoso.

À CAPES e à FAPEAL pelo fomento e auxílio financeiro fornecido durante esses dois anos dando-me a possibilidade de adquirir mais conhecimentos.

Enfim, agradeço àquele que permitiu o acontecimento de todas essas coisas, ao longo de toda minha vida, que operou não somente no meu querer, mas também no efetuar. Ao meu Deus, que é o meu socorro bem presente na hora da angústia, minha cidadela, que ilumina a minha mente. Pela capacidade, força, saúde, garra, disposição e bênçãos. Sou reconhecedor, que Ele é o maior mestre que uma pessoa pode conhecer. Sem Ele, seria impossível estar aonde estou.

Resumo

Neste trabalho analisamos um modelo da interação do sistema imune com uma dada população alvo de agentes infecciosos. O modelo é descrito por um conjunto de duas equações diferenciais não-lineares acopladas com retardo. Observamos que as soluções estacionárias tornam-se instáveis acima de um retardo crítico. Mostramos que, sob certas condições, o aumento no retardo induz uma série de bifurcações que levam ao caos. Os expoentes que caracterizam este ponto de bifurcação bem como a dinâmica crítica são obtidos.

Abstract

In this work we model the interaction of the immune response with a target population. The model consists in a set of two coupled nonlinear differential equations with delay. We show that the stationary solution becomes unstable above a critical delay time of the immune response. We show that, under certain conditions, increasing the delay time induces a series of bifurcations leading to chaos. We obtain the characteristic exponents of this bifurcation and the critical dynamics.

Sumário

Folha de rosto	i
Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vi
Sumário	vii
1 Sistemas dinâmicos	1
1.1 Introdução Histórica	1
1.2 Definição	5
1.3 Variável e parâmetro	5
1.4 Classificação dos sistemas dinâmicos	7
1.4.1 Quanto à variável temporal, um sistema pode ser de tempo dis- creto ou contínuo	7
1.4.2 Quanto ao tipo de modelo, um sistema pode ser linear ou não-linear	8
1.5 Espaço de estados ou espaço de fases	9
1.6 Sistemas autônomos e não-autônomos	11
1.7 Sistemas conservativos e não-conservativos	12

1.8	Ponto de equilíbrio e estabilidade	14
1.9	Sistemas lineares autônomos de tempo contínuo	16
1.9.1	Caso unidimensional	17
1.9.2	Caso bidimensional	20
1.10	Sistemas não-lineares de tempo contínuo	26
1.10.1	Caso unidimensional	27
1.10.2	Caso bidimensional	30
1.11	Resolução de equações diferenciais pelo método de Runge-Kutta	31
1.12	Equações diferenciais com retardo	34
2	Imunologia	46
2.1	Sistema imune ou imunológico	46
2.2	Categorias de microrganismos	49
2.2.1	Bactérias	49
2.2.2	Fungos	51
2.2.3	Parasitas	51
2.2.4	Vírus	52
2.3	Células que participam da resposta imune	55
2.4	Características gerais das interações hospedeiro–microrganismo	59
2.5	Vacinação	61
3	Sistemas dinâmicos aplicado à biologia	62
3.1	Biologia matemática	62
3.2	Um modelo básico da dinâmica de vírus	65
3.3	Modelo de Mayer	67

3.4	Nosso modelo	69
4	Resultados	70
4.1	Modelo analisado	70
4.2	Alguns resultados analíticos	72
4.2.1	Caso 1	73
4.2.2	Caso 2	79
4.2.3	Caso 3	81
4.3	Resultados numéricos	83
4.3.1	Casos 1 e 2	83
4.3.2	Caso 3	88
5	Conclusão	95
	Referências Bibliográficas	97

Lista de Figuras

1.1	Evolução temporal da temperatura em função do tempo, para os valores de parâmetros $T_m = 30$ e $k = 0.9$ a partir de três condições iniciais diferentes: $T(0) = 60$, $T(0) = 0$ e $T(0) = T_m$. Podemos notar uma convergência para o ponto de equilíbrio, indicando a sua estabilidade.	19
1.2	Classificação dos pontos de equilíbrio no espaço $\Delta - T$	25
1.3	Bifurcação tipo Hopf	41
1.4	Ciclo-limite assintoticamente estável (a), instável (b), e semi-estável (c).	42
2.1	Esquema da estrutura do vírus da AIDS.	53
3.1	Gráfico da função estimulação $f(T)$ para três conjuntos de parâmetros distintos: $u = v = 1$ (a), $u = v > 1$ (b) e $v > u > 1$ (c).	68
4.1	Trajetórias no espaço de fases correspondente a três infecções diferentes. Note que o sistema evolui para um mesmo estado estacionário $(0, E^*)$. Valores dos parâmetros usados: $r, k, p, s = 0.5, 1, 0.35, 1.75$ e $\tau_1 = \tau_2 = 0$. Caso 1.	84
4.2	Resposta primária e secundária no espaço de fases. Valores de parâmetros utilizados: $r, k, p, s = 0.5, 1, 0.35, 1.75$. Caso 1.	85

4.3	Retratos de fases típicos de E versus T para $\tau = 2.6$ (a) e $\tau = 2.8$ (b). Conjunto de parâmetros utilizados: $r, k, p, s = 0.5, 1, 0.35, 1.75$. Caso 2.	85
4.4	Amplitude de oscilação da população T versus o tempo de retardo. Nós podemos observar que abaixo de um valor característico de τ as amplitudes de oscilação são nulas, indicando que nenhuma oscilação está presente neste intervalo. Valores dos parâmetros utilizados: $r, k, p, s = 1, 1, 1.5, 0.75$. Caso 2.	86
4.5	a) Comportamento das amplitudes de oscilação na vizinhança do ponto de bifurcação. Os dados sugerem uma lei de potência da forma $A(E) \propto (\tau - \tau^*)^\beta$, com $\beta \cong 1/2$. b) Evolução temporal das amplitudes de oscilação no ponto de bifurcação. Podemos ver que há um amortecimento nas oscilações com o tempo que decai com uma lei de potência descrita por $A(E) \propto t^{-\phi}$, com $\phi \cong 1/2$. Conjunto de parâmetros utilizados: $r, k, p, s = 1, 1, 1.5, 0.75$. Caso 1.	86
4.6	Evoluções assintóticas para a população de células do sistema imune E para (a) $\tau = 10$ e (b) $\tau = 50$. Podemos notar que padrões de oscilações complicados surgem, mas nenhum comportamento caótico é observado. Valores dos parâmetros utilizados: $r, k, p, s, b = 1, 1, 1.5, 0.75$. Caso 2.	87
4.7	Máximos locais de E versus τ . Podemos observar uma série de bifurcações conduzindo à janelas de comportamento periódico. Nenhuma janela de comportamento caótico é observada mesmo para um valor de $\tau = 400$. Valores dos parâmetros utilizados: $r, k, p, s, b = 1, 1, 1.5, 0.75$. Caso 2.	88
4.8	Comportamento de τ^* para r variando. Observamos uma lei de potência $\tau^* \propto r^{-\delta}$, com o expoente crítico $\delta = 1$. Valores dos parâmetros utilizados: $k, p, s = 2, 2, 1.25$. Caso 1.	88

-
- 4.9 Retrato de fases típico, mostrando a evolução de um estado inicial $(0.1, 0)$, que representa uma dada infecção, ao estado de equilíbrio $(0.40933, 1.4386)$. Note que a concentração da população de alvos aumenta até um dado valor, mas é controlada pelo sistema imune, ficando estacionária num estado de doença crônica. 89
- 4.10 Evolução temporal da população alvo para uma resposta instantânea $\tau = 0$ (a) e para uma resposta retardada $\tau = 1.1$ (b). Note que, para um valor de retardo menor que o crítico o sistema evolui para o equilíbrio. Por outro lado, para $\tau > \tau^*$ o retardo controla o amortecimento das oscilações e o sistema evolui para um ciclo limite. . . 90
- 4.11 Evolução temporal da população de células do sistema imune para uma resposta instantânea $\tau = 0$ (a) e para uma resposta retardada $\tau = 1.1$ 91
- 4.12 Amplitude de oscilação da população E versus o tempo de retardo. Nós podemos observar que abaixo de um valor característico de τ as amplitudes de oscilação são nulas, indicando que nenhuma oscilação está presente neste intervalo. Para um τ dentro do intervalo $[1.044, 1.046]$ acontece uma bifurcação. Acima deste valor de retardo o ponto de equilíbrio deixa de ser estável e o sistema passa a apresentar oscilações periódicas. 91
- 4.13 a) Comportamento das amplitudes de oscilação na vizinhança do ponto de bifurcação. Os dados sugerem uma lei de potência da forma $A(E) \propto (\tau - \tau^*)^\beta$, com $\beta \cong 1/2$.
 b) Evolução temporal das amplitudes de oscilação no ponto de bifurcação. Podemos ver que há um amortecimento nas oscilações com o tempo que decai com uma lei de potência descrita por $A(E) \propto t^{-\phi}$, com $\phi \cong 1/2$ 92

-
- 4.14 Evoluções assintóticas para a população de agentes infecciosos T para (a) $\tau = 3$, (b) $\tau = 4.7$, (c) $\tau = 6$ e (d) $\tau = 16$. Note que, para os três primeiros valores de retardos muitas bifurcações emergem resultando em formas complexas de oscilações, contudo o comportamento caótico é exibido para $\tau = 16$ (d). 93
- 4.15 Máximos locais de T versus o tempo de retardo. Podemos observar uma sucessão de bifurcações conduzindo ao caos, onde janelas de comportamento caótico são identificadas. 93
- 4.16 Concentração de células do sistema imune versus concentração de alvos. (a) $\tau = 3$, (b) $\tau = 4.7$, (c) $\tau = 6$ e (d) $\tau = 16$ 94
- 4.17 Máximos locais de E versus τ . Podemos observar uma série de bifurcações conduzindo ao caos. Podemos identificar janelas de comportamento periódico e caótico em determinados intervalos de τ 94

Capítulo 1

Sistemas dinâmicos

1.1 Introdução Histórica

O nascimento da teoria de sistemas dinâmicos se deve, sem dúvida, à contribuição de várias pessoas, fatos e conceitos. Os resultados de Galileu (1564-1642), tirados de experimentos sobre a cinemática de corpos caindo ou balançando sob a ação da gravidade, constituem o ponto de partida da teoria de sistemas dinâmicos [1]. No ano em que morreu Galileu, nasceu Issac Newton (1642-1727). Este deu grandes contribuições em diversas áreas. Dentre elas, destacamos: a concepção do cálculo diferencial e integral, proposição das três leis a respeito dos efeitos de uma força sobre o movimento de um corpo, dedução da lei da gravitação universal e a construção do primeiro telescópio refletor. Entretanto, uma das principais contribuições de Newton foi relacionar a gravitação com o comportamento dinâmico do sistema solar.

Em 1687, Newton publicou a primeira edição do livro *Philosophiae Naturalis Principia Mathematica* (Princípios Matemáticos da Filosofia Natural). Com 511 páginas, seu livro foi considerado a maior contribuição à ciência feita por um só homem. Neste livro não há equações diferenciais. Contudo, é quase certo que ele tenha empregado seu método dos *fluxions* nas deduções originais. *Fluxions* foi o primeiro nome dado para a derivada. Para Newton, uma quantidade que flui é uma quantidade que varia dinamicamente; e a taxa de variação temporal dessa quantidade, ou seja, a derivada, recebeu o nome de *fluxion*. Resolver uma equação diferencial, é achar sua solução geral, seu fluxo. Assim, Newton estabeleceu uma conexão entre equações diferenciais e a imagem geométrica de um fluxo. Além do mais, mostrou como obter modelos matemáticos para descrever processos físicos que são, em essência, conseqüências de um conjunto de leis.

Na época de Newton, dizia-se que o sistema solar seria estável se não tivesse colisões entre os corpos e se nenhum deles escapasse. Essa definição, porém, é bastante fraca, porque ela nada fala a respeito do quão próximo os planetas devem permanecer das suas orbitais atuais. Foi só no século XIX, após haver mais de dois séculos de esforços para se resolver a questão da estabilidade do sistema solar, que a primeira tentativa de se criar uma teoria geral da estabilidade foi feita, por A.M. Lyapunov (1857-1918). Em sua tese de doutorado, defendida em 1892, Lyapunov definiu estabilidade para uma solução de uma equação diferencial ordinária. Com seu trabalho, o problema da estabilidade foi desligado dos estudos relativos ao Sistema Solar, tornando-se parte da teoria de equações diferenciais.

O matemático francês J. Henri Poincaré (1854-1912) é considerado um dos fundadores da teoria moderna dos sistemas dinâmicos. Poincaré introduziu muitos dos

aspectos do estudo qualitativo das equações diferenciais que permitiram estudar propriedades assintóticas das soluções (ou da maior parte delas) de uma equação diferencial, como estabilidade e periodicidade, sem ser necessário resolver explicitamente a equação diferencial. Tal abordagem pode ser encontrada na sua obra-prima *Les méthodes nouvelles de la mécanique céleste*, publicada em três volumes entre 1892 e 1899. Considera-se que o primeiro livro publicado na área de sistemas dinâmicos é a obra *Dynamical Systems*, escrita pelo matemático estado-unidense George Birkhoff, e publicada em 1927 [2].

Em fins do século XIX Poincaré se propôs a estudar a dinâmica de um sistema de três corpos. Este problema é bem mais complexo do que o problema da dinâmica de dois corpos, usualmente considerada na época [3]. Ele foi parcialmente motivado pelo problema das órbitas de três corpos celestes experimentando uma atração gravitacional mútua (e.g., uma estrela e dois planetas). Poincaré pôde mostrar que muitas órbitas complicadas (agora chamadas caóticas) eram possíveis. Podemos dizer que o advento da dinâmica caótica se deve aos trabalhos de Poincaré. Subseqüentes trabalhos matemáticos notáveis em dinâmica caótica incluem os de M. L. Cartwright e J. E. Littlewood nos anos 40, S. Smale nos anos 60, e matemáticos soviéticos, notavelmente A. N. Kolmogorov e seus companheiros [4].

Quase um século depois, Lorenz (1963) estudava problemas meteorológicos a partir do modelo de convecção natural de Rayleigh-Bernard, quando se deparou com o caos. Para a análise do modelo de Rayleigh-Bernard para convecção de fluidos, Lorenz contou com o auxílio de um computador, e foi o primeiro a perceber que pequenas variações em uma situação inicial podem causar imensas deturpações a longo prazo, exemplificando sua descoberta com a famosa metáfora: “[...] o bater de asas de uma

borboleta pode causar um tufão do outro lado do mundo [...]” [5, 6]. Essa sensibilidade às condições iniciais é um atributo de sistemas caóticos.

Desde então, muitos pesquisadores passaram a se debruçar sobre o caos, atualmente utilizado como sinônimo de sistemas dinâmicos não-lineares, cuja teoria é adequada para a descrição da evolução de um sistema físico qualquer, e seus resultados são aplicados em uma grande variedade de fenômenos, não apenas físicos, como também em medicina, ecologia, biologia e economia. Alguns exemplos podem ser encontrados em [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. O interesse em aplicações comerciais e industriais também tem aumentado, como o uso de caos em processamento de informações, análises financeiras e controle de atividade cardíaca [22, 23].

O objetivo deste capítulo é dar uma fundamentação teórica para os capítulos subseqüentes. Na seção 2 nós definimos o termo sistemas dinâmicos. Na terceira, determinamos o que se entende por variável e parâmetro, utilizando como auxílio o pêndulo, que é, de fato, um sistema paradigmático no estudo de comportamentos dinâmicos. A seguir, na seção 4, discorreremos acerca da classificação dos sistemas dinâmicos quanto à variável temporal e ao tipo de modelo. Na 5, falamos a respeito de uma definição muito importante, a saber, espaço de fases ou espaço de estados. Na seção 6, explicitamos a diferença entre sistemas autônomos e não-autônomos. Na sétima, apresentamos os conceitos de sistemas conservativos e não-conservativos. Na seção 8, fornecemos a idéia de ponto de equilíbrio e estabilidade. Nas seções 9 e 10, analisamos, respectivamente, sistemas lineares autônomos de tempo contínuo e sistemas não-lineares de tempo contínuo, para os casos unidimensional e bidimensional. Na seção 11, expressamos um método de resolução de equações diferenciais, mais especificamente, o método de Runge-Kutta. Por fim, na seção 12, fazemos uma abordagem acerca de

equações diferenciais com retardo, mostrando algumas características inerentes a esses tipos de sistema.

1.2 Definição

Em primeiro lugar, a palavra sistema indica um conjunto de objetos agrupados por alguma interação em que existem relações de causa e efeito entre os elementos do conjunto [1]. Um *sistema dinâmico* pode ser definido como uma prescrição matemática determinística para a evolução do estado de um sistema no tempo [4]. Segundo a wikipédia, a enciclopédia livre, o conceito de sistema dinâmico nasce da exigência de construir um modelo geral de todos os sistemas que evoluem segundo uma regra que liga o estado presente aos estados passados [2]. Portanto, a teoria de sistemas dinâmicos se ocupa em descrever matematicamente sistemas em movimento, permitindo classificar e prever seu comportamento no tempo. O sistema nervoso de um canguru, a situação financeira de uma família e o ecossistema de um mangue são exemplos de sistemas dinâmicos, onde, as grandezas que variam nesses casos são, respectivamente: a atividade dos neurônios do córtex visual, os gastos com vestuários e o número de caranguejos fêmeas.

1.3 Variável e parâmetro

Variável e parâmetro são duas ferramentas imprescindíveis no âmbito de sistemas dinâmicos. Por isso, consideramos de suma importância esclarecer o que chama-

mos de variável e o que chamamos de parâmetro. Para tal intuito consideremos que a variação da posição angular θ de um pêndulo de massa m e comprimento l , não-amortecido, e sujeito apenas à ação da gravidade g , seja descrita pela seguinte equação diferencial:

$$\frac{d^2\theta(t)}{dt^2} + \frac{g \operatorname{sen}\theta(t)}{l} = 0 \quad (1.1)$$

O ângulo θ expressa o deslocamento angular do pêndulo em relação ao eixo que é paralelo à força gravitacional e passa pelo seu ponto de sustentação. A equação diferencial (1.1) é obtida a partir da segunda lei de Newton. A componente da força restauradora que atua ao longo do movimento é $-mg \operatorname{sen}\theta$. A aceleração da massa m é dada pela segunda derivada temporal do deslocamento $l\theta$, que se dá ao longo do arco circular descrito por m . Escrevendo a segunda lei de Newton para esse sistema, obtém-se $\frac{md^2(l\theta)}{dt^2}$, que equivale a equação (1.1).

Para encontrar o movimento do pêndulo basta determinar como o ângulo θ varia com o tempo t , o que equivale a obter a função $\theta(t)$. O comprimento l e a aceleração da gravidade g são grandezas que influenciam esse movimento; contudo, seus valores permanecem constantes.

Variável, na matemática, é um termo utilizado em substituição de outro, normalmente desconhecido, e é utilizado para representar um número ou um conjunto [24]. No caso do pêndulo, o tempo t e o ângulo θ são as variáveis. A primeira grandeza evolui livremente, pois não se pode interferir em sua velocidade, daí chamamos esse tipo de variável de *variável independente*. A segunda é denominada *variável dependente*, desde que sua evolução depende do tempo.

As grandezas l e g são denominadas *parâmetros*. Essas quantidades influenciam o comportamento do sistema, mas seus valores independem da posição angular do

pêndulo.

1.4 Classificação dos sistemas dinâmicos

1.4.1 Quanto à variável temporal, um sistema pode ser de tempo discreto ou contínuo

No âmbito da estatística, chama-se de variável aleatória discreta àquela que só possa assumir alguns valores possíveis em um determinado intervalo. Por outro lado uma variável aleatória é dita contínua se esta puder assumir um número infinito de valores dentro de qualquer determinado intervalo [25].

A evolução de um sistema de tempo discreto é governada por uma ou mais equações de diferenças finitas, que é um tipo de equação que relaciona o valor de uma variável $x \in \mathfrak{R}$ no instante t a valores de x em outros instantes, tais como, $t + 1$, $t - 4$, $t + 3$. Vejamos alguns exemplos de equações de diferenças finitas:

$$x(t + 1) - 2x(t) = 0 \quad (1.2)$$

$$x(t + 2) - t^2x(t) - t = 0 \quad (1.3)$$

Uma *equação diferencial* é uma equação que envolve uma incógnita e suas derivadas [30]. Vejamos alguns exemplos de equações diferenciais envolvendo a função incógnita y :

$$\frac{dy}{dx} + 5x + 3 = 0 \quad (1.4)$$

$$4\frac{d^3y}{dx^3} + \sin x \frac{d^2y}{dx^2} = 5xy \quad (1.5)$$

Uma *equação diferencial ordinária* é aquela em que a função incógnita depende apenas de uma variável independente. Se a função incógnita depende de duas ou mais variáveis independentes, temos uma *equação diferencial parcial*. Nós trabalharemos apenas com equações diferenciais ordinárias, onde a variável independente no nosso caso será o tempo.

A *ordem* de uma equação diferencial é a ordem da mais alta derivada que nela comparece. A equação (1.4), por exemplo, é de primeira ordem, enquanto que (1.5) é uma equação diferencial de terceira ordem.

A evolução de um sistema de tempo contínuo é governada por uma ou mais equações diferenciais, escrita em termos das derivadas da variável desconhecida $x \in \mathfrak{R}$. Num sistema de tempo contínuo, o tempo varia continuamente. Vale notar que isto não implica em $x(t)$ ser uma função contínua.

De agora em diante, não mais mencionaremos o termo equações de diferenças finitas, visto que os sistemas estudados são de tempo contínuo.

1.4.2 Quanto ao tipo de modelo, um sistema pode ser linear ou não-linear

Toda equação do tipo $a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n = b$ é uma *equação linear*. Os números reais $a_1, a_2, a_3, \dots, a_n$ são chamados, respectivamente, de *coeficientes* das *incógnitas* $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$, e b é o termo independente da equação [31]. Diz-se que uma equação é linear se $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ estão elevados à primeira potência, ou seja, aparecem como termos de primeiro grau.

Uma equação diferencial linear para a variável dependente $x(t)$ pode ser escrita, na forma mais geral, como:

$$a_n(t) \frac{d^n x(t)}{dt^n} + a_{n-1}(t) \frac{d^{n-1} x(t)}{dt^{n-1}} + \dots + a_1(t) \frac{dx(t)}{dt} + a_0(t)x(t) = F(t) \quad (1.6)$$

Desde que $x(t)$, $\frac{dx(t)}{dt}$, \dots , $\frac{d^n x(t)}{dt^n}$ aparecem como termos de primeiro grau, (1.6) é chamada de equação diferencial linear.

Um sistema não-linear é aquele que não pode ser escrito na forma supracitada.

Um outro fator interessante, é que a definição de linearidade pressupõe o *princípio da superposição de efeitos*, que estabelece que um dado efeito possa ser avaliado através da superposição de efeitos decorrentes de várias causas. Assim, se para uma entrada $F_1(t)$ o sistema exhibe uma resposta $x_1(t)$, e para uma entrada $F_2(t)$ o sistema exhibe uma resposta $x_2(t)$, então para uma entrada $F_1(t) + F_2(t)$, a saída do sistema será $x_1(t) + x_2(t)$. Além do mais, se para uma entrada $F(t)$, o sistema tem uma saída $x(t)$, então para uma entrada $kF(t)$, sendo k uma constante, a saída será $kx(t)$. De um modo geral, isto não pode ser considerado em sistemas não-lineares.

1.5 Espaço de estados ou espaço de fases

Um conceito bastante relacionado à teoria de sistemas dinâmicos é o chamado *espaço de estados* ou *espaço de fases*. Nós embutimos a evolução de nosso sistema, descrito pela equação (1.6), dentro do espaço abstrato n -dimensional expandido pelo conjunto de variáveis $x_1(t)$, $x_2(t)$, \dots , $x_n(t)$ que nós chamamos de *espaço de fases* [29]. Por definição, um estado instantâneo do sistema é dado por um conjunto particular de valores $x_1(t)$, $x_2(t)$, \dots , $x_n(t)$, portanto, por um único ponto no espaço de fases.

Há uma correspondência um-a-um entre estados físicos do sistema sob consideração e pontos no espaço de fases. Isso nos indica que, conforme o tempo passa, esse ponto se move, sendo sua evolução temporal determinada pelas n equações diferenciais de primeira ordem:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n, t)\end{aligned}\tag{1.7}$$

onde as variáveis dependentes x_j ($j = 1, 2, \dots, n$) são chamadas de *variáveis de estado*. As funções f_j definem o *campo de velocidades* desse sistema, pois a velocidade instantânea é dada por $\frac{d\vec{x}}{dt} = \vec{f}$. A equação (1.7), também pode ser escrita na notação vetorial:

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = \vec{f}(\vec{x}, t)$$

A dimensão do espaço de fases equivale ao número de equações de primeira ordem necessárias para descrever o sistema. Um plano, por exemplo, é o espaço de fases para um sistema formado por duas equações de primeira ordem [1].

Há algumas definições que consideramos de suma importância relacionadas a um dado espaço de fases. São elas:

1. **Trajatória** - É uma sequência de estados exibidas por um sistema dinâmico durante sua evolução no tempo.
2. **Órbita** - É o lugar geométrico no espaço de fases, para uma dada condição inicial, por onde a solução passa na medida que o tempo t evolui.

3. **Fluxo ou retrato de fases (*Phase portrait*)** - É o conjunto de curvas obtidas pela evolução temporal do sistema a partir de todas as condições iniciais nas quais as funções f_j são definidas.

1.6 Sistemas autônomos e não-autônomos

Um *sistema autônomo* é um conjunto de equações diferenciais, lineares ou não-lineares, sujeitas a funções de entrada que não dependem explicitamente do tempo t . O sistema (1.6) é considerado autônomo se os coeficientes a_j e a função de entrada forem constantes. Nesse caso, o tempo é escrito apenas de forma implícita, no sentido que as variáveis x_j são funções de t , mas as equações que governam a evolução dessas variáveis não dependem explicitamente de t .

Se o tempo aparece explicitamente em algum coeficiente e/ou em alguma função de entrada, o sistema de equações é chamado de não-autônomo. Para exemplificarmos um sistema desse tipo, considere o seguinte problema de diluição [30]:

Seja um tanque que contém inicialmente V_0 litros de salmoura com a Kg de sal. Uma outra solução de salmoura, com b kg de sal por litro, começa a entrar no tanque à razão de $e \frac{l}{min}$, enquanto, simultaneamente, a mistura, bem agitada e homogeneizada, deixa o tanque à razão de $f \frac{l}{min}$. Sendo Q a quantidade de sal no tanque no instante arbitrário t , sua taxa de variação é descrita por:

$$\frac{dQ}{dt} = be - f \left(\frac{Q}{V_0 + et - ft} \right) \quad (1.8)$$

Como o tempo aparece de maneira explícita na equação acima, dizemos que o sistema é não-autônomo. Porém, vale salientar que, um sistema não-autônomo pode ser

reescrito numa forma autônoma. Se nós definirmos uma nova variável $V = V_0 + et - ft$, por exemplo, a equação (1.8) pode ser reescrita como:

$$\begin{aligned}\frac{dQ}{dt} &= be - f \left(\frac{Q}{V} \right) \\ \frac{dV}{dt} &= e - f\end{aligned}\tag{1.9}$$

que corresponde a um sistema autônomo.

1.7 Sistemas conservativos e não-conservativos

Pela *lei de conservação da energia*, nada se perde, nada se cria, tudo se transforma. Isto significa, que a energia presente em um determinado corpo, não foi criada por ele, muito menos poderá ser perdida, apenas transformada. Nesse contexto, chamamos de *sistemas dissipativos*, todos os sistemas onde há transformação de energia mecânica (cinética e/ou potencial) em uma outra modalidade diferente [32]. Considere o seguinte exemplo: se um carro estiver em alta velocidade em uma rodovia, ele possui certa quantidade de energia a qual chamamos de energia cinética. Ao avistar um obstáculo ele aciona os freios bruscamente a fim de perder a velocidade que tinha anteriormente e consegue parar a tempo. Logo, o automóvel perdeu toda a energia cinética que possuía anteriormente, pelo fato de estar em repouso em relação à pista. Mas, conforme a lei de conservação, a energia que o carro antes possuía foi transformada em uma outra modalidade. Dentre elas destacamos a energia sonora, por causa do barulho ocasionado pelo atrito entre os pneus e o asfalto, e a energia térmica, devido ao aquecimento dos pneus pelos freios regenerativos. Sabemos que existem outros fenômenos por trás do movimento do automóvel, como por exemplo, a energia

proveniente da queima de combustível que é transformada em energia cinética, mas considerando o sistema: corpo em movimento numa superfície de atrito, podemos concluir que este é um sistema dissipativo. Sob a mesma linha de raciocínio, podemos dizer que, quando um sistema não transforma energia alguma, ou seja, a quantidade de energia inicial do sistema é igual a quantidade de energia final, dizemos que este é um *sistema conservativo*.

Do ponto de vista de sistemas dinâmicos, porém, o conceito de sistemas conservativos e dissipativos está intimamente ligado à preservação do volume no espaço de fases. Assim, um sistema é conservativo se, dado um conjunto de condições iniciais que delimita uma dada região no espaço de fases a qual chamamos de volume, durante sua evolução temporal, há preservação desse volume [1]. Por outro lado, se não houver preservação de tal volume durante a evolução temporal, então o sistema é dito *não-conservativo*.

Para analisarmos essa variação de volume, considere o volume $V(t)$ no espaço n -dimensional dado por:

$$V(t) = \int_V dV = \int_V dx_1 dx_2 \dots dx_n \quad (1.10)$$

cuja variação no tempo é:

$$\begin{aligned} \frac{dV(t)}{dt} &= \frac{d}{dt} \int_V dx_1 dx_2 \dots dx_n \\ &= \int_V d \left(\frac{dx_1}{dt} \right) dx_2 \dots dx_n + dx_1 d \left(\frac{dx_2}{dt} \right) \dots dx_n + \dots + dx_1 dx_2 \dots d \left(\frac{dx_n}{dt} \right) \end{aligned}$$

usando a notação $\dot{x}_i = \frac{dx_i}{dt}$ ficamos com:

$$\frac{dV(t)}{dt} = \int_V \dot{x}_1 dx_2 \dots dx_n + dx_1 \dot{x}_2 \dots dx_n + \dots + dx_1 dx_2 \dot{x}_n$$

mas,

$$\begin{aligned} f_i &= \frac{dx_i}{dt} \Rightarrow dx_i = df_i = \frac{\partial f_i}{\partial x_i} dx_i \\ \Rightarrow \frac{dV(t)}{dt} &= \int_V \left(\frac{\partial f_1}{\partial x_1} + \frac{\partial f_2}{\partial x_2} + \dots + \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \right) dx_1 dx_2 \dots dx_n \end{aligned} \quad (1.11)$$

onde o termo que aparece entre parênteses é chamado de *divergente* da função f . Por definição, o divergente de uma função qualquer, digamos V , é dado, no espaço cartesiano tridimensional [33], por:

$$\nabla \cdot V = \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{\partial V}{\partial y} + \frac{\partial V}{\partial z}$$

generalizando para o espaço n -dimensional, o divergente de f é dado por:

$$\nabla \cdot f = \frac{\partial f_1}{\partial x_1} + \frac{\partial f_2}{\partial x_2} + \dots + \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \quad (1.12)$$

substituindo (1.12) em (1.11) obtemos:

$$\frac{dV(t)}{dt} = \int_V \nabla \cdot f dV \quad (1.13)$$

Podemos notar que a taxa de variação de V só depende do valor do divergente de f . Sendo assim, se $\nabla \cdot f < 0$ em alguma região do espaço de fases, que implica numa contração em tal região, nós nos referimos ao sistema como um *sistema dissipativo* [4]. Por outro lado, se $\nabla \cdot f > 0$ o sistema é dito *sistema expansivo*. Fica óbvio que, no caso de um sistema conservativo, $\nabla \cdot f = 0$.

1.8 Ponto de equilíbrio e estabilidade

Define-se um *ponto de equilíbrio* ou *ponto fixo* de um sistema dinâmico como sendo o ponto em que o sistema pode permanecer estacionário na medida em que o

tempo evolui [3]. Seja \vec{x}^* esse determinado ponto. Assim, diz-se que \vec{x}^* é um ponto de equilíbrio de um sistema dinâmico se, uma vez que o estado do sistema atinge \vec{x}^* , ele permanece neste ponto indefinidamente. Em outras palavras, quando $\vec{x} = \vec{x}^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$, o sistema pára de se mover no espaço de fases. O texto supracitado pode ser resumido da seguinte forma:

$$\vec{f}(\vec{x}^*) = \left. \frac{d\vec{x}}{dt} \right|_{\vec{x}=\vec{x}^*} = 0 \quad (1.14)$$

Se um ponto \vec{x} não for ponto de equilíbrio, nós o chamamos *ponto ordinário* ou *ponto regular*.

A expressão *estabilidade* está associada à idéia de permanência em um determinado estado por um determinado ente [34]. Esse termo tem aplicabilidade em diversas disciplinas. Vejamos:

- Estabilidade é um conceito próprio da resistência de materiais.
- Estabilidade econômica diz respeito à inexistência de mudanças bruscas na economia de um determinado grupo ou país.
- A estabilidade no emprego constitui uma garantia contra a despedida arbitrária do empregado.

O retrato de fases de um sistema dinâmico é influenciado pela localização e pela estabilidade dos pontos de equilíbrio. Como vimos acima, o termo estabilidade tem uma grande aplicabilidade. Por isso, queremos deixar explícito, que todas as vezes que nos referirmos a este termo estaremos fazendo alusão à chamada *estabilidade no sentido de Lyapunov*.

Portanto, define-se \vec{x}^* um ponto de equilíbrio *assintoticamente estável* se, após uma perturbação na condição inicial $\vec{x}(0) = \vec{x}^*$, então a trajetória $\vec{x}(t) \rightarrow \vec{x}^*$ quando

$t \rightarrow \infty$. Um ponto assintoticamente estável atrai todas as trajetórias contidas numa esfera com centro em \vec{x}^* , conforme o tempo passa. Se essa esfera possui raio finito, \vec{x}^* é ponto de equilíbrio *localmente* assintoticamente estável. Se, por outro lado, essa esfera tem raio infinito, ou seja, abrange todo o espaço de fases, o ponto de equilíbrio é dito *globalmente* assintoticamente estável. Em ambos os casos, tal ponto é classificado como um *atrator*. Simplificadamente, atrator é a figura geométrica que representa o comportamento assintótico do sistema, num espaço formado pelas variáveis que caracterizam a evolução desse sistema [1]. O maior conjunto de pontos nesse espaço, tais que, partindo-se de um desses pontos, tende-se assintoticamente para o atrator é denominado *bacia de atração* desse atrator [26].

Define-se \vec{x}^* como um ponto de equilíbrio *neutramente estável* se, após uma dada perturbação na condição inicial $\vec{x}(0) = \vec{x}^*$, então $\vec{x}(t)$ permanece dentro de uma esfera centrada em \vec{x}^* , conforme o tempo passa, sem contudo, tender para \vec{x}^* quando $t \rightarrow \infty$.

Define-se \vec{x}^* como um ponto *instável* se, após uma perturbação na condição inicial $\vec{x}(0) = \vec{x}^*$, $\vec{x}(t)$ deixar a esfera centrada em \vec{x}^* num tempo finito.

1.9 Sistemas lineares autônomos de tempo contínuo

Como vimos em seções anteriores, um sistema linear é aquele que apresenta sua incógnita com suas derivadas todas elevadas à primeira potência. Nesta seção nós analisamos o caso particular em que o sistema é considerado autônomo e cuja variável independente é contínua, em uma e duas dimensões.

1.9.1 Caso unidimensional

Considere a seguinte equação linear autônoma de primeira ordem:

$$f(x) = \frac{dx}{dt} = ax + b \quad (1.15)$$

o ponto de equilíbrio desse sistema localiza-se em:

$$x^* = \frac{-b}{a} \quad (1.16)$$

Integrando-se a equação (1.15) sujeita a condição inicial $x(0)$ obtemos:

$$\begin{aligned} \int_{x(0)}^{x(t)} \frac{dx}{ax + b} &= t \\ \frac{1}{a} [\ln ax + b]_{x(0)}^{x(t)} &= t \\ \frac{ax(t) + b}{ax(0) + b} &= e^{at} \end{aligned}$$

$$\Rightarrow x(t) = \left(x(0) + \frac{b}{a}\right) e^{at} - \frac{b}{a} \quad (1.17)$$

Tomando os limites assintóticos de (1.17) nós ficamos com:

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) &\rightarrow \frac{-b}{a} \quad \text{se } a < 0 \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) &\rightarrow |\infty| \quad \text{se } a > 0 \end{aligned}$$

Seja qual for a condição inicial $x(0)$, o sistema ou explode, no caso de a positivo, ou tende a x^* , no caso de a negativo. Assim, o comportamento assintótico do sistema (1.15) depende apenas do sinal da constante a . Conclui-se que o ponto de equilíbrio (1.17) é assintoticamente estável, se $a < 0$, e instável se $a > 0$.

Por conveniência, é comum fazer-se uma troca de variável, com o intuito de deslocar o ponto de equilíbrio da equação diferencial (1.15) para a origem. Portanto, seja $y(t)$ a nova variável definida por:

$$y(t) = x(t) - x^*$$

Logo, quando $x(t) = x^*$, tem-se $y^* = 0$. Reescrevendo a equação (1.15) em termos da nova variável obtemos :

$$\frac{dy}{dt} = ay$$

Considere como exemplo a lei do resfriamento de Newton [30], aplicável igualmente ao aquecimento, que afirma o seguinte: *a taxa de variação, no tempo, da temperatura de um corpo é proporcional à diferença de temperatura entre o corpo e o meio circundante*. Sejam T a temperatura do corpo e T_m a temperatura do meio circundante. A taxa de variação da temperatura do corpo pode ser formulada do seguinte modo:

$$\frac{dT}{dt} = -k(T - T_m) \quad (1.18)$$

onde k é uma constante positiva de proporcionalidade. Desde que escolhemos k positivo, torna-se necessário o sinal de menos na lei de Newton, a fim de tornar $\frac{dT}{dt}$ negativo em um processo de resfriamento, quando $T > T_m$, e positivo num processo de aquecimento se $T < T_m$.

Para o sistema (1.18) o ponto de equilíbrio, i.e., o valor de T para o qual $\frac{dT}{dt} = 0$ é dado por:

$$T^* = T_m \quad (1.19)$$

Integrando o sistema (1.18) podemos obter a respectiva solução:

$$T(t) = (T(0) - T_m)e^{-kt} + T_m \quad (1.20)$$

Note que, se $T(0) = T_m$ (que corresponde ao caso em que o corpo é colocado num ambiente onde a sua temperatura coincide com a temperatura do meio circundante) então $T(t) = T_m$ para todo valor de t . O comportamento assintótico do sistema é determinado por:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} T(t) \rightarrow T_m$$

para qualquer valor de $T(0)$. Podemos notar então, que o ponto de equilíbrio (1.19) é assintoticamente estável, devido ao fato de o sistema evoluir para o valor $T^* = T_m$ independente da condição inicial (ver figura 1.1).

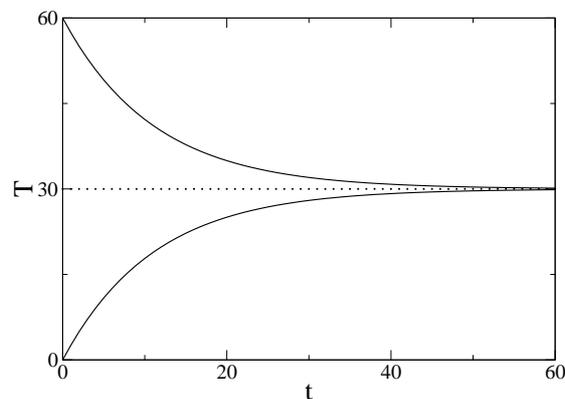


Figura 1.1: Evolução temporal da temperatura em função do tempo, para os valores de parâmetros $T_m = 30$ e $k = 0.9$ a partir de três condições iniciais diferentes: $T(0) = 60$, $T(0) = 0$ e $T(0) = T_m$. Podemos notar uma convergência para o ponto de equilíbrio, indicando a sua estabilidade.

Conforme vimos na seção (1.5), a dimensão do espaço de fases equivale ao número n de equações diferenciais de primeira ordem necessárias para descrever o

sistema. Portanto, o espaço de fases de uma equação de primeira ordem corresponde a uma linha. Por essa razão o caso $n = 1$ é também chamado de caso unidimensional. Um procedimento para se representar a evolução do sistema nesse espaço é o seguinte [1]:

1. trace o eixo- x ;
2. marque o ponto de equilíbrio x^* nessa linha;
3. na região em que $f(x) > 0$, desenhe uma flecha para a direita, apontando para o sentido de crescimento de x pois, nesse caso, $\frac{dx}{dt} > 0$;
4. na região em que $f(x) < 0$, desenhe uma flecha para a esquerda, apontando para o sentido de decrescimento de x pois, nesse caso, $\frac{dx}{dt} < 0$;
5. se as flechas chegam ao ponto de equilíbrio, então ele é assintoticamente estável e passa a ser representado por uma bolinha cheia;
6. se as flechas partem do ponto de equilíbrio, então ele é instável e passa a ser representado por uma bolinha vazia.

No exemplo acima, se $T > T_m$, então $\frac{dT}{dt} < 0$ e, se $T < T_m$ $\frac{dT}{dt} > 0$. Portanto, o retrato de fases para o sistema (1.18) pode ser representado por uma bolinha cheia com as flechas chegando ao ponto de equilíbrio, indicando que tal ponto é assintoticamente estável.

1.9.2 Caso bidimensional

Um sistema bidimensional linear autônomo é formado por um conjunto de duas equações diferenciais de primeira ordem. A forma mais geral de se escrever um sistema desse tipo é:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= ax_1(t) + bx_2(t) + \alpha \\ \frac{dx_2}{dt} &= cx_1(t) + dx_2(t) + \beta\end{aligned}\tag{1.21}$$

os coeficientes a , b , c , d e as entradas α , β são constantes. Como vimos na seção anterior, o ponto fixo do sistema é tal que $\frac{dx_1}{dt} = \frac{dx_2}{dt} = 0$. Então temos:

$$ax_1^*(t) + bx_2^*(t) = -\alpha\tag{1.22}$$

$$cx_1^*(t) + dx_2^*(t) = -\beta\tag{1.23}$$

que é um sistema de equações lineares. Pela equação (1.22) temos:

$$x_1^* = \frac{-\alpha - bx_2^*}{a}\tag{1.24}$$

substituindo (1.24) em (1.23) obtemos:

$$\begin{aligned}c\left(\frac{-\alpha - bx_2^*}{a}\right) + dx_2^* &= -\beta \\ \Rightarrow x_2^* &= \frac{c\alpha - a\beta}{ad - bc}\end{aligned}\tag{1.25}$$

logo:

$$x_1^* = \frac{b\beta - d\alpha}{ad - bc}\tag{1.26}$$

Para que o ponto de equilíbrio se localize na origem do novo sistema de coordenadas, vamos fazer a seguinte troca de variáveis:

$$x(t) \equiv x_1(t) - x_1^*$$

$$y(t) \equiv x_2(t) - x_2^*$$

Reescrevendo as equações em (1.21) nas novas coordenadas, ficamos com:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ax(t) + by(t) \\ \frac{dy}{dt} &= cx(t) + dy(t)\end{aligned}\tag{1.27}$$

e o ponto de equilíbrio do novo sistema é $(x^*, y^*) = (0, 0)$.

O sistema de equações (1.27) também pode ser expresso na forma matricial:

$$\frac{d\vec{z}(t)}{dt} = \overleftrightarrow{A} \vec{z}(t)\tag{1.28}$$

onde:

$$\vec{z}(t) = \begin{bmatrix} x(t) \\ y(t) \end{bmatrix}$$

é a solução de (1.27) e:

$$\overleftrightarrow{A} = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix}$$

é chamada *matriz incompleta* ou *matriz dos coeficientes* do sistema (1.27) [31].

Solução geral

Admita que uma solução do sistema (1.27) tenha a seguinte forma:

$$\begin{aligned}x(t) &= x_0 e^{\lambda t} \\ y(t) &= y_0 e^{\lambda t}\end{aligned}\tag{1.29}$$

A razão entre as duas equações acima é determinada por:

$$\begin{aligned}\frac{x(t)}{y(t)} &= \frac{x_0}{y_0} \\ \Rightarrow x(t) &= \frac{x_0}{y_0} y(t)\end{aligned}$$

que corresponde a uma reta passando pela origem no espaço de fases. Isto significa que, ao se procurar por soluções do tipo (1.29), está se procurando por soluções de linha reta no espaço de fases que passam pelo ponto de equilíbrio.

Substituindo (1.29) em (1.27) e cancelando os termos $e^{\lambda t}$, obtemos:

$$\begin{aligned}(a - \lambda)x_0 + by_0 &= 0 \\ cx_0 + (d - \lambda)y_0 &= 0\end{aligned}\tag{1.30}$$

que corresponde a um sistema linear *homogêneo*, ou seja, um sistema onde todos os termos independentes (funções de entrada) são iguais a zero. Esse sistema é sempre possível, pois admite pelo menos a ênupla $(0, 0)$ como solução, a qual é chamada de *solução nula*, *trivial* ou *imprópria* do sistema [31]. Quando resolvemos um sistema homogêneo, é de interesse achar soluções diferentes da trivial, quando existem, e estas são chamadas *soluções próprias* do sistema.

Portanto, um sistema linear homogêneo pode ser:

- *possível e determinado* quando só admite a solução trivial.
- *possível e indeterminado* quando admite outras soluções, além da trivial.

Se num sistema homogêneo temos $m = n$ (m equações e n incógnitas) e $\det. \overleftrightarrow{A} = 0$ (\overleftrightarrow{A} é a matriz do sistema correspondente), então ele é possível e indeterminado. O termo $\det.$ é chamado de *determinante* e muitas vezes é representado pelo símbolo Δ .

O sistema (1.30) admite a solução trivial $(x_0, y_0) = (0, 0)$. Para sabermos se este admite soluções próprias, devemos analisar o determinante de sua matriz correspondente, essa matriz é dada por:

$$\begin{pmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{pmatrix}$$

e o determinante é:

$$\Delta = (a - \lambda)(d - \lambda) - bc$$

Assim, as soluções não-triviais são obtidas pela solução do polinômio:

$$(a - \lambda)(d - \lambda) - bc = 0 \quad (1.31)$$

este pode ser reescrito da seguinte maneira:

$$\begin{aligned} \lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc) &= 0 \\ \Rightarrow \lambda^2 - T\lambda + \Delta &= 0 \end{aligned} \quad (1.32)$$

onde T representa o *traço* da matriz \overleftrightarrow{A} e é definido como a soma dos elementos da diagonal principal de uma matriz. As raízes desse polinômio são:

$$\lambda_{1,2} = \frac{T \pm \sqrt{T^2 - 4\Delta}}{2} \quad (1.33)$$

Dada uma matriz \overleftrightarrow{A} , um número λ é chamado *autovalor* de \overleftrightarrow{A} se tivermos um vetor-coluna \vec{z}_0 que obedeça a seguinte relação:

$$\overleftrightarrow{A} \vec{z}_0 = \lambda \vec{z}_0$$

Nesse caso, \vec{z}_0 é o *autovetor* correspondente ao autovalor λ . Na equação (1.33), os números λ_j ($j = 1, 2$) são os autovalores de \overleftrightarrow{A} . Para cada λ_j , encontra-se o par (x_{0j}, y_{0j}) correspondente, a partir das expressões (1.30).

Para $\lambda_1 \neq \lambda_2$, a solução geral de (1.27) é dada por:

$$\vec{z}(t) = \begin{bmatrix} x(t) \\ y(t) \end{bmatrix} = k_1 \begin{bmatrix} x_{01} \\ y_{01} \end{bmatrix} e^{\lambda_1 t} + k_2 \begin{bmatrix} x_{02} \\ y_{02} \end{bmatrix} e^{\lambda_2 t} \quad (1.34)$$

sendo k_1 e k_2 determinadas pelas condições iniciais do problema.

Classificação do equilíbrio quanto à topologia e à estabilidade

Podemos classificar o ponto fixo de um sistema linear de acordo com a topologia do seu retrato de fases e de acordo com sua estabilidade em função dos sinais dos autovalores, expressos a partir do traço T e do determinante Δ da matriz \overleftrightarrow{A} [1] (ver figura 1.2):

- Se $\Delta < 0$, então $\lambda_{1,2}$ são reais e com sinais opostos: o ponto de equilíbrio é chamado de *sela*, que é instável no sentido de Lyapunov.
- Se $\Delta > 0$ e $T^2 - 4\Delta > 0$, então $\lambda_{1,2}$ são reais e com mesmo sinal: se $T > 0$, o ponto de equilíbrio é um *nó instável*; se $T < 0$, um *nó assintoticamente estável*.
- Se $\Delta > 0$ e $T^2 - 4\Delta < 0$, então $\lambda_{1,2}$ são complexos conjugados: se $T > 0$, o ponto de equilíbrio é um *foco instável*; se $T < 0$, um *foco assintoticamente estável*; e se $T = 0$, um *centro neutramente estável*.

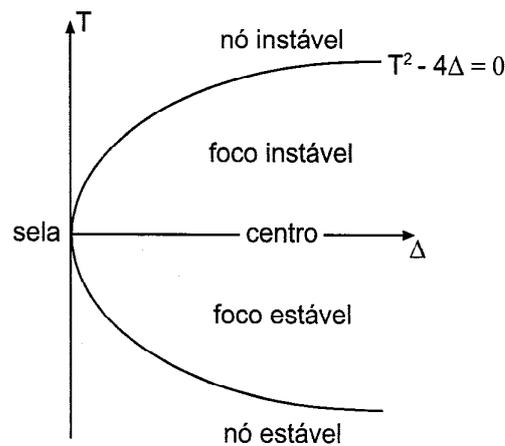


Figura 1.2: Classificação dos pontos de equilíbrio no espaço $\Delta - T$.

A figura (1.2) mostra a localização desses tipos de pontos de equilíbrio. O eixo- T separa as selas dos demais tipos de pontos de equilíbrio. Sobre este eixo, situam-se pontos de equilíbrio não-isolados, que ocorrem quando um autovalor é zero. A parábola $T^2 - 4\Delta = 0$ separa os nós dos focos. Sobre esta linha localizam-se as estrelas e os nós impróprios, que são casos em que o sistema apresenta dois autovalores iguais. O eixo- Δ positivo separa pontos instáveis de pontos assintoticamente estáveis. Sobre esse eixo localizam-se os centros, que são neutramente estáveis.

1.10 Sistemas não-lineares de tempo contínuo

Vivemos num mundo não-linear. Por exemplo, o consumo de combustível de um automóvel de passeio, por quilômetro percorrido, não é uma função linear da velocidade, mas apresenta um ponto de mínimo para uma velocidade constante em torno de $80Km/h$ [1].

A dinâmica de um sistema não-linear é muito mais rica que a de um sistema linear, isto porque, há fenômenos dinâmicos significativos que só ocorrem na presença de não-linearidades, não podendo ser descritos ou preditos por modelos lineares. Como a natureza é essencialmente não-linear, a descrição ou análise de fenômenos naturais através de modelos ou técnicas não-lineares são mais efetivas do que os modelos ou técnicas lineares [3]. Porém, freqüentemente, é impossível obter soluções analíticas exatas de equações diferenciais não-lineares. Entretanto, sob determinadas condições, um sistema não-linear pode ser aproximado, em torno de um ponto de equilíbrio, por um sistema linear. Estudando a aproximação linear, pode-se, as vezes, prever o

comportamento das soluções do sistema não-linear que se iniciam na vizinhança de um ponto de equilíbrio.

1.10.1 Caso unidimensional

Um sistema não-linear autônomo de tempo contínuo pode ser representado pela seguinte equação:

$$\frac{dx}{dt} = f(x) \quad (1.35)$$

O aspecto do retrato de fases de um sistema dinâmico é determinado pela localização e pela estabilidade das soluções de equilíbrio. Para o sistema (1.35), as soluções de equilíbrio são os pontos x^* , obtidos a partir de $f(x^*) = 0$.

Como exemplo, considere o modelo de dinâmica populacional sugerido originalmente por P. F. Verhulst (1804-1849). A versão discreta desse modelo, foi publicada em 1976 por R. M. May. Um sistema dinâmico pode ser expresso na forma contínua, ou de um *mapa*, discreto no tempo. Um mapa é escrito na forma vetorial como:

$$x_{n+1} = M(x_n) \quad (1.36)$$

Como apontado por May, este mapa pode ser pensado como um simples modelo ecológico idealizado para a variação anual da população de uma espécie de inseto [4]. Imagine que, a cada primavera, os insetos botam ovos. Portanto, os insetos nascem, comem, crescem, amadurecem, colocam ovos e morrem. Assumindo condições constantes a cada ano (mesmo tempo, população de predadores, etc.), a população no ano n determina unicamente a solução no ano $n + 1$. Considerando que o número de insetos que botam ovos não é tão grande, nós podemos imaginar que, para cada inseto, em

média, haverá r ovos colocados, cada um dos quais eclodem no ano $n + 1$. Logo a população no ano $n + 1$ será de $z_{n+1} = rz_n$. Assumindo $r > 1$ isso nos leva a um crescimento populacional exponencial dado por $z_n = r^n z_0$. Contudo, se a população for muito grande, os insetos podem começar a exaurir seus alimentos, o que provocaria a morte de alguns deles antes de atingir a maturidade necessária para colocar ovos. Portanto, o número de ovos colocados por cada inseto se tornará menor que r enquanto z_n estiver aumentando. A solução mais simples possível de incorporar este efeito seria dizer que o número de ovos colocados por cada inseto decresce linearmente com a população de insetos, $r[1 - (z_n/\bar{z})]$, onde \bar{z} é a população para qual os insetos esgotam inteiramente todos os alimentos, tal que, nenhum deles chegam a maturidade e colocam ovos. Com isso, obtemos o mapa unidimensional $z_{n+1} = rz_n[1 - (z_n/\bar{z})]$. Dividindo ambos os lados por \bar{z} e fazendo $x = z/\bar{z}$, nós obtemos o seguinte mapa:

$$x_{n+1} = rx_n(1 - x_n) \quad (1.37)$$

O modelo proposto por May é conhecido como *mapa logístico* (1.37) e seu estudo foi historicamente importante para mostrar que sistemas extremamente simples poderiam ter um comportamento extremamente complexo.

Seguindo a mesma linha de raciocínio do modelo proposto por May, o modelo de Verhulst é dado por:

$$F(N) = \frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{k}\right) \quad (1.38)$$

onde r é uma constante. Apesar da equação (1.38) ser não-linear, sua solução pode

ser obtida analiticamente. Assim, integrando (1.38) obtemos:

$$\int_{N(0)}^{N(t)} \frac{dN}{N \left(1 - \frac{N}{k}\right)} = \int_0^t r dt$$

$$\Rightarrow N(t) = \frac{N(0)k e^{rt}}{k + N(0)(e^{rt} - 1)} \quad (1.39)$$

cujo comportamento assintótico é:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) \rightarrow k \text{ se } N(0) \neq 0$$

$$\rightarrow 0 \text{ se } N(0) = 0$$

Podemos observar que, se $N(0) > k$ o sinal de dN/dt é negativo e se $N(0) < k$ o sinal de dN/dt é positivo. Em ambos os casos, a população evolui até atingir o seu valor assintótico. Os pontos de equilíbrio N^* de (1.38) são dados por:

$$N^* = 0 \quad \text{e} \quad N^* = k$$

Isto significa que, se a condição inicial $N(0)$ for igual a N^* , então o sistema permanece nesse valor para sempre. A estabilidade dos pontos de equilíbrio pode ser obtida analisando o sinal de $F(N)$. Portanto, temos:

$$F(N) > 0 \quad \text{para} \quad 0 < N < k$$

$$F(N) < 0 \quad \text{para} \quad N < 0 \text{ ou } N > k$$

sendo que, do ponto de vista biológico, não faz sentido considerar $N < 0$. Através da análise do sinal de $F(N)$ podemos concluir que $N^* = 0$ é instável e $N^* = k$ é um ponto de equilíbrio assintoticamente estável.

Com sua fórmula, Verhulst previu que a população limite da Bélgica seria de 9.400.000, que corresponde ao valor $N^* = k$. Em 1998, a população da Bélgica era de

10.200.000. Projeções feitas para 2010 indicam que essa população deve diminuir para 10.150.000 [1].

1.10.2 Caso bidimensional

Considere o seguinte sistema de equações diferenciais não-lineares de primeira ordem:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y)\end{aligned}\tag{1.40}$$

O ponto de equilíbrio desse sistema é tal que $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$. As funções $f(x, y)$ e $g(x, y)$ podem ser aproximadas por equações de reta, em torno de $P = (x^*, y^*)$. Essa aproximação pode ser feita, expandindo essas funções em *séries de Taylor*. Portanto, expandindo as funções em (1.40) obtemos:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} = f(x, y) &= f(x^*, y^*) + \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_P (x - x^*) + \left. \frac{\partial f}{\partial y} \right|_P (y - y^*) \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y) &= g(x^*, y^*) + \left. \frac{\partial g}{\partial x} \right|_P (x - x^*) + \left. \frac{\partial g}{\partial y} \right|_P (y - y^*)\end{aligned}$$

Para que o ponto de equilíbrio P seja transladado para a origem, considere o novo sistema de coordenadas:

$$X(t) \equiv x(t) - x^*$$

$$Y(t) \equiv y(t) - y^*$$

As equações que governam a evolução temporal dessas novas variáveis são iguais

àquelas dadas em (1.40), pois:

$$\frac{dX}{dt} = \frac{dx}{dt}$$

$$\frac{dY}{dt} = \frac{dy}{dt}$$

Sabemos que $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$, desde que $P = (x^*, y^*)$ é ponto de equilíbrio.

Assim, as equações diferenciais que regem a evolução das novas variáveis são, em primeira aproximação, dadas por:

$$\frac{dX}{dt} = \left(\frac{\partial f}{\partial x} \Big|_P \right) X + \left(\frac{\partial f}{\partial y} \Big|_P \right) Y$$

$$\frac{dY}{dt} = \left(\frac{\partial g}{\partial x} \Big|_P \right) X + \left(\frac{\partial g}{\partial y} \Big|_P \right) Y$$

que podem ser escritas na notação matricial como:

$$\frac{d\vec{Z}(t)}{dt} = \overleftrightarrow{A} \vec{Z}(t)$$

onde \vec{Z} é o vetor-coluna das variáveis de estado e \overleftrightarrow{A} a *matriz jacobiana*, dadas respectivamente, por:

$$\vec{Z}(t) = \begin{bmatrix} X(t) \\ Y(t) \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad \overleftrightarrow{A} = \begin{bmatrix} \partial f / \partial x & \partial f / \partial y \\ \partial g / \partial x & \partial g / \partial y \end{bmatrix}_{P=(x^*, y^*)}$$

Conforme vimos na seção (1.9.2), a matriz \overleftrightarrow{A} é chamada matriz dos coeficientes do sistema (1.27) que corresponde no caso não-linear à matriz Jacobiana acima.

1.11 Resolução de equações diferenciais pelo método de Runge-Kutta

Ao tentarmos resolver um conjunto de equações diferenciais, podemos seguir dois caminhos distintos: tentar integrá-lo analiticamente ou resolvê-lo numericamente. A primeira abordagem só é possível em casos muito especiais; a segunda tem o inconveniente de ser válida apenas para a solução calculada: uma nova escolha para os valores das condições iniciais ou dos parâmetros obriga o cálculo de uma nova solução numérica [1]. Frequentemente, é impossível obter soluções analíticas exatas de equações diferenciais não-lineares. Sendo assim, consideramos de suma importância introduzirmos um método de resolução numérico.

Um *método numérico* para resolver um problema de valor inicial é um processo que dá soluções aproximadas em pontos particulares utilizando apenas as operações de adição, subtração, multiplicação, divisão e cálculos funcionais [30]. Um método numérico muito eficiente em resolver problemas de valor inicial é o chamado *método de Runge-Kutta*. Para construirmos tal método, considere primeiramente, a fórmula para o método de *Euler* [35], dada por:

$$y_{n+1} = y_n + hf(x_n, y_n) \quad (1.41)$$

onde h é uma constante chamada tamanho do passo (*step-size*) e seu valor é arbitrário. Contudo, a escolha de h é muito importante, pois se escolhermos um h muito grande, a solução aproximada pode diferir sensivelmente da solução real. Por outro lado, quanto menor o tamanho do passo, mais precisa se torna a solução aproximada, à custa apenas de um pouco mais de trabalho para obter a solução. Por conseguinte, a escolha final de h pode residir numa posição intermediária entre precisão e esforço.

A fórmula para o método de *Euler* (1.41) avança uma solução de x_n a $x_{n+1} \equiv x_n + h$. Porém, essa fórmula é assimétrica, pois usa informações da derivada somente no começo de cada intervalo. Há diversas razões que tornam o método de Euler não

recomendado para uso prático as quais não mencionaremos. Considere, porém, o uso de um passo semelhante a (1.41) para levar um passo de ensaio ao ponto central do intervalo afim de computar um passo real pelo intervalo completo. Daí temos:

$$\begin{aligned} k_1 &= hf(x_n, y_n) \\ k_2 &= hf\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_1\right) \\ y_{n+1} &= y_n + k_2 + O(h^3) \end{aligned} \quad (1.42)$$

Podemos verificar em (1.42) que o termo de erro de primeira ordem é cancelado, fazendo com que o método torne-se de segunda ordem, pois um método é convencionalmente chamado n -ésima ordem se seu termo de erro é $O(h^{n+1})$.

A idéia básica do método de Runge-Kutta é eliminar os termos de erro ordem por ordem. Para tal intuito, basta somarmos alguns coeficientes de termos de erro de alta ordem de $f(x, y)$. Sem dúvida, a mais usada freqüentemente é a clássica *fórmula de Runge-Kutta de Quarta Ordem* descrita da seguinte forma:

$$\begin{aligned} k_1 &= hf(x_n, y_n) \\ k_2 &= hf\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_1\right) \\ k_3 &= hf\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_2\right) \\ k_4 &= hf(x_n + h, y_n + k_3) \\ y_{n+1} &= y_n + \frac{k_1}{6} + \frac{k_2}{3} + \frac{k_3}{3} + \frac{k_4}{6} + O(h^5) \end{aligned} \quad (1.43)$$

Podemos observar que o método de Runge-Kutta de quarta ordem requer quatro avaliações em cada passo h . Este método é superior ao método de segunda ordem se, no mínimo, tomarmos um passo duas vezes maior e obtivermos a mesma precisão. Contudo, (1.43) se restringe à sistemas de uma equação, mas podemos, de forma direta, generalizar para sistemas de duas equações ou mais.

1.12 Equações diferenciais com retardo

Equações diferenciais com retardo têm sido comumente usadas em modelos de dinâmica populacional, assim como em outros fenômenos físicos [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. Sistemas não-lineares com tempo de retardo podem produzir uma grande variedade de comportamentos, tais como: ponto de equilíbrio estável, soluções periódicas, tão bem como soluções caóticas. Abaixo fazemos uma abordagem acerca desse tipo de sistema.

Considere y um vetor n -dimensional e seja o sistema linear homogêneo e autônomo com retardo escrito na forma mais geral possível como:

$$\frac{dy}{dt} = \sum_{j=1}^m A_j y(t - \tau_j) = A_1 y(t - \tau_1) + A_2 y(t - \tau_2) + \dots + A_m y(t - \tau_m) \quad (1.44)$$

onde cada A_j é uma matriz $n \times n$. Vamos propor uma solução exponencial para (1.44) da seguinte forma:

$$y(t) = e^{\omega t} \mu \quad (1.45)$$

onde μ é um vetor constante. Substituindo (1.45) em (1.44) obemos:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} (e^{\omega t} \mu) &= \sum_{j=1}^m A_j e^{\omega(t-\tau_j)} \mu \\ \omega e^{\omega t} \mu &= e^{\omega t} \sum_{j=1}^m A_j e^{-\omega \tau_j} \mu \\ \Rightarrow \left(\omega I - \sum_{j=1}^m A_j e^{-\omega \tau_j} \right) \mu &= 0 \end{aligned}$$

onde I é a matriz identidade $n \times n$. Se $\mu = 0$, a equação acima é satisfeita para todo valor de ω . Por outro lado, Se $\mu \neq 0$, a equação acima tem soluções se e somente se ω

corresponder a seguinte equação característica:

$$\det \left(\omega I - \sum_{j=1}^m A_j e^{-\omega \tau_j} \right) = 0 \quad (1.46)$$

Para um sistema sem retardos, um sistema de n equações diferenciais homogêneas possui n soluções linearmente independentes. Porém, (1.44) possui, geralmente, infinitas soluções linearmente independentes, mesmo no caso unidimensional. Assim, (1.46) tem infinitas soluções complexas ω .

As soluções da equação (1.46) determinam a estabilidade do ponto de equilíbrio. Se todo ω tem parte real negativa, então o ponto de equilíbrio é assintoticamente estável, por outro lado, se tivermos ao menos uma raiz com parte real positiva, o tal ponto é instável. Considere o seguinte sistema não-linear, n -dimensional, com m retardos:

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

com $x^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$ sendo o seu ponto fixo. Podemos analisar a estabilidade

linear desse sistema, linearizando-o em torno do ponto de equilíbrio x^* . Assim, temos:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= \sum_{j=1}^m f_j^1(x_1(t-\tau_j), x_2(t-\tau_j), \dots, x_n(t-\tau_j)) \Big|_{x^*} + \\
&+ \sum_{j=1}^m \left(\frac{\partial f_j^1}{\partial x_1} \Big|_{x^*} (x_1(t-\tau_j) - x_1^*) + \frac{\partial f_j^1}{\partial x_2} \Big|_{x^*} (x_2(t-\tau_j) - x_2^*) + \right. \\
&+ \dots + \left. \frac{\partial f_j^1}{\partial x_n} \Big|_{x^*} (x_n(t-\tau_j) - x_n^*) \right) \\
\frac{dx_2}{dt} &= \sum_{j=1}^m f_j^2(x_1(t-\tau_j), x_2(t-\tau_j), \dots, x_n(t-\tau_j)) \Big|_{x^*} + \\
&+ \sum_{j=1}^m \left(\frac{\partial f_j^2}{\partial x_1} \Big|_{x^*} (x_1(t-\tau_j) - x_1^*) + \frac{\partial f_j^2}{\partial x_2} \Big|_{x^*} (x_2(t-\tau_j) - x_2^*) + \right. \\
&+ \dots + \left. \frac{\partial f_j^2}{\partial x_n} \Big|_{x^*} (x_n(t-\tau_j) - x_n^*) \right) \\
&\vdots \\
\frac{dx_n}{dt} &= \sum_{j=1}^m f_j^n(x_1(t-\tau_j), x_2(t-\tau_j), \dots, x_n(t-\tau_j)) \Big|_{x^*} + \\
&+ \sum_{j=1}^m \left(\frac{\partial f_j^n}{\partial x_1} \Big|_{x^*} (x_1(t-\tau_j) - x_1^*) + \frac{\partial f_j^n}{\partial x_2} \Big|_{x^*} (x_2(t-\tau_j) - x_2^*) + \right. \\
&+ \dots + \left. \frac{\partial f_j^n}{\partial x_n} \Big|_{x^*} (x_n(t-\tau_j) - x_n^*) \right)
\end{aligned} \tag{1.47}$$

Façamos a seguinte mudança de variável:

$$x_i(t) - x_i^* = y_i(t) \quad \text{para } i = 1, 2, \dots, n$$

É fácil mostrar que:

$$\frac{dy_i}{dt} = \frac{dx_i}{dt}$$

Assim (1.47) torna-se:

$$\begin{aligned}
 \frac{dy_1}{dt} &= \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n \frac{\partial f_j^1}{\partial x_i} \Big|_{x^*} y_i(t - \tau_j) \\
 \frac{dy_2}{dt} &= \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n \frac{\partial f_j^2}{\partial x_i} \Big|_{x^*} y_i(t - \tau_j) \\
 &\vdots \\
 \frac{dy_n}{dt} &= \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n \frac{\partial f_j^n}{\partial x_i} \Big|_{x^*} y_i(t - \tau_j)
 \end{aligned} \tag{1.48}$$

que é um sistema linear análogo à (1.44), onde

$$A_j = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_j^1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_j^1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_j^1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_j^2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_j^2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_j^2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_j^n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_j^n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_j^n}{\partial x_n} \end{bmatrix}$$

e existem m matrizes desse tipo. Substituindo A_j em (1.46) nós podemos calcular todos os autovalores ω possíveis, e daí, analisarmos a estabilidade do ponto fixo olhando para

o sinal da parte real de todos os ω . Fazendo essa substituição obtemos:

$$\begin{aligned}
 & \left| \begin{array}{cccc} \omega e^{\omega\tau_1} - \frac{\partial f_1^1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1^1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1^1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_1^2}{\partial x_1} & \omega e^{\omega\tau_1} - \frac{\partial f_1^2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1^2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_1^n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1^n}{\partial x_2} & \cdots & \omega e^{\omega\tau_1} - \frac{\partial f_1^n}{\partial x_n} \end{array} \right| e^{-\omega\tau_1} + \dots + \\
 & + \left| \begin{array}{cccc} \omega e^{\omega\tau_n} - \frac{\partial f_n^1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n^1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n^1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_n^2}{\partial x_1} & \omega e^{\omega\tau_n} - \frac{\partial f_n^2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n^2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n^n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n^n}{\partial x_2} & \cdots & \omega e^{\omega\tau_n} - \frac{\partial f_n^n}{\partial x_n} \end{array} \right| e^{-\omega\tau_n} = 0 \quad (1.49)
 \end{aligned}$$

Considere agora, um caso particular, onde temos apenas duas equações diferenciais com retardo da seguinte forma:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= ax(t) - by(t) \\
 \frac{dy}{dt} &= cx(t - \tau) + dy(t)
 \end{aligned} \quad (1.50)$$

com a , b , c e d constantes positivas. O único ponto de equilíbrio para esse sistema é o trivial, ou seja, a origem $(0,0)$. Podemos notar que existem termos sem retardo ($\tau_1 = 0$) e termos com um retardo ($\tau_2 = \tau$). Assim temos apenas duas matrizes. Os termos f_j^i , $i, j = 1, 2$ são iguais a:

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

e a matriz Jacobiana pode ser calculada como segue:

$$\begin{aligned}
 J &= \sum_{j=1}^2 A_j e^{-\omega\tau_j} = A_1 e^{-\omega 0} + A_2 e^{-\omega\tau} \\
 &= \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1^1}{\partial x} & \frac{\partial f_1^1}{\partial y} \\ \frac{\partial f_1^2}{\partial x} & \frac{\partial f_1^2}{\partial y} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{\partial f_2^1}{\partial x} & \frac{\partial f_2^1}{\partial y} \\ \frac{\partial f_2^2}{\partial x} & \frac{\partial f_2^2}{\partial y} \end{pmatrix} e^{-\omega\tau} \\
 J &= \begin{pmatrix} a & -b \\ 0 & d \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ c & 0 \end{pmatrix} e^{-\omega\tau} = \begin{pmatrix} a & -b \\ ce^{-\omega\tau} & d \end{pmatrix} \quad (1.51)
 \end{aligned}$$

cuja equação característica é dada por:

$$\begin{aligned}
 \det[J - \omega I] &= 0 \\
 (a - \omega)(d - \omega) + bce^{-\omega\tau} &= 0 \\
 \Rightarrow \omega^2 - (a + d)\omega + ad + bce^{-\omega\tau} &= 0 \quad (1.52)
 \end{aligned}$$

Antes de resolvermos essa equação, considere a seguinte equação característica:

$$P(\omega) + Q(\omega)e^{-\omega\tau} = 0 \quad (1.53)$$

Para essa equação transcendental, Cooke e outros [28] obtiveram o seguinte resultado:

Teorema 1 → Considere a equação (1.53) onde P e Q são funções analíticas na metade direita do plano $\Re \omega > -\delta$, $\delta > 0$, que satisfaz as seguintes condições:

- (i) $P(\omega)$ e $Q(\omega)$ não têm zeros imaginários em comum.
- (ii) $\overline{P(-iy)} = P(iy)$, $\overline{Q(-iy)} = Q(iy)$, para y real (onde $\bar{}$ denota o complexo conjugado).
- (iii) $P(0) + Q(0) \neq 0$.
- (iv) Há, no máximo, um número finito de raízes de (1.53), na metade direita do plano, quando $\tau = 0$.

(v) $F(y) \equiv \|P(iy)\|^2 - \|Q(iy)\|^2$ para y real, tem no máximo um número finito de zeros reais.

Sob essas condições, as seguintes asserções são verdadeiras.

(a) Suponha que a equação $F(y) = 0$ não tem raízes positivas. Então, se (1.53) 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 τ aumenta, trocas de estabilidade podem ocorrer. Existe um número positivo τ^* , tal que, a equação (1.53) é instável para todo $\tau > \tau^*$. Enquanto τ varia de 0 a τ^* , no máximo, um número finito de trocas de estabilidade podem ocorrer.

Conforme os parâmetros de um sistema são alterados, bifurcações ocorrem sempre que as raízes passarem através do eixo imaginário. Um tipo de bifurcação bastante conhecida é a chamada *bifurcação de Hopf*. Para entendermos esse tipo de bifurcação considere o seguinte sistema de equações:

$$\begin{aligned} \frac{dr}{dt} &= \mu r - r^3 \\ \frac{d\theta}{dt} &= \omega + br^2 \end{aligned} \tag{1.54}$$

onde μ representa o parâmetro de controle, ω a frequência de oscilação, b determina a oscilação da frequência com a amplitude do movimento, r e θ são as coordenadas polares. Note que para $\mu < 0$, existe um ponto de equilíbrio estável no zero. Para $\mu > 0$, esse ponto passa a ser instável, surgindo um atrator do tipo *ciclo-limite*, que acontece quando as órbitas num espaço de fases bidimensional são periódicas [27]. Observe ainda que, órbitas fora do ciclo-limite são atraídas para ele (ver figura 1.3).

Um ponto de equilíbrio estável é também denominado de atrator de dimensão

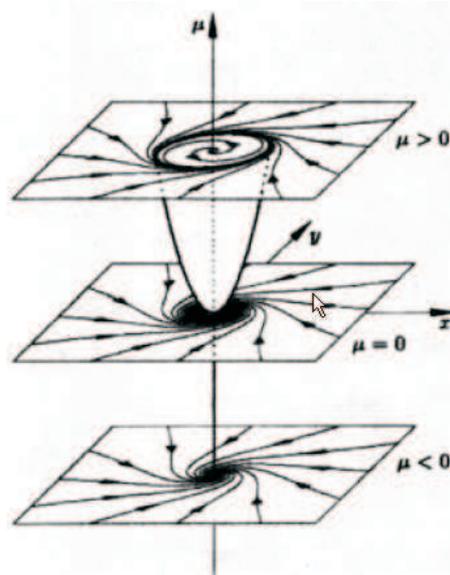


Figura 1.3: Bifurcação tipo Hopf

zero e um ciclo-limite um atrator de dimensão um. Por essa razão, uma bifurcação de Hopf está associada a uma mudança na dimensão do atrator [3]. Para o sistema (1.54), temos uma bifurcação de hopf em $\mu = 0$.

O último tipo de atrator mencionado acima, a saber, o ciclo-limite, é uma trajetória fechada e isolada, que pode aparecer no retrato de fases de sistemas não-lineares [1]. Trajetória isolada significa ausência de outras trajetórias fechadas infinitesimalmente próximas. Por isso, as trajetórias vizinhas a um ciclo-limite devem ou se aproximar ou se afastar dele. O ciclo-limite é assintoticamente estável quando as trajetórias vizinhas externas e internas se aproximam. Se as trajetórias vizinhas se afastam, o ciclo é instável. Se as trajetórias se aproximam por um lado, mas se afastam pelo outro, o ciclo é considerado semi-estável. A figura (1.4) ilustra os três casos possíveis.

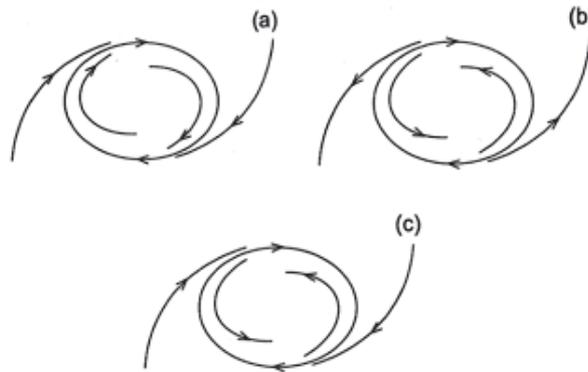


Figura 1.4: Ciclo-limite assintoticamente estável (a), instável (b), e semi-estável (c).

Retomando a equação (1.52), podemos reescrevê-la da seguinte forma:

$$P'(\omega) + Q'(\omega)e^{-\omega\tau} = 0 \quad (1.55)$$

onde P' e Q' são dados, respectivamente por:

$$P'(\omega) = \omega^2 - (a + d)\omega + ad$$

$$Q'(\omega) = bc$$

Vamos analisar a equação (1.55), usando o **teorema 1** apresentado acima.

i As raízes de P' são dadas por:

$$P' : \omega_{1,2} = \frac{(a + d) \pm (a - d)}{2} \Rightarrow \omega_1 = a, \omega_2 = d$$

e Q' não possui raízes, pois b e c são positivas. Portanto satisfaz a condição (i) do **teorema 1**, desde que não temos nenhuma raiz imaginária em comum.

ii

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

iii

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

iv Para $\tau = 0$, as raízes de (1.55) são:

$$\begin{aligned}
P'(\omega) + Q'(\omega) &= \omega^2 - (a+d)\omega + ad + bc = 0 \\
\Rightarrow \omega_{1,2} &= \frac{(a+d) \pm \sqrt{(a-d)^2 - 4bc}}{2}
\end{aligned}$$

que é um número finito de raízes.

v

$$\begin{aligned}
F(y) &\equiv \|P'(iy)\|^2 - \|Q'(iy)\|^2 = \|-y^2 + ad - (a+d)iy\|^2 - \|bc\|^2 \\
&= (y^2 - ad)^2 + (a+d)^2 y^2 - b^2 c^2 = y^4 + (a^2 + d^2)y^2 + a^2 d^2 - b^2 c^2 \\
F(y) &= 0 \\
\Rightarrow y &= \pm \sqrt{\frac{-(a^2 + d^2) \pm \sqrt{(a^2 - d^2)^2 + 4b^2 c^2}}{2}}
\end{aligned}$$

assim, temos um número finito de raízes reais.

O último passo é saber em qual dos casos do **teorema 1** supracitado a equação (1.55) recai. Mas, para isto, seria necessário termos valores nominais para as constantes a , b , c e d .

Seja a solução mais geral possível de (1.55) dada por:

$$\omega = \alpha + \beta i \quad (1.56)$$

substituindo em (1.52) obtemos:

$$(\alpha + \beta i)^2 - (a + d)(\alpha + \beta i) + ad + bce^{-(\alpha + \beta i)\tau} = 0$$

Usando a fórmula de Euler, dada por:

$$e^{i\theta} = \cos \theta + i \sin \theta$$

obtemos:

$$\begin{aligned} & \alpha^2 - \beta^2 - (a + d)\alpha + ad + bce^{-\alpha\tau} \cos \beta\tau + \\ & \quad + \alpha\beta i + (a + d)\beta i - ibce^{-\alpha\tau} \sin \beta\tau = 0 \\ \Rightarrow & \begin{cases} \alpha^2 - \beta^2 - (a + d)\alpha + ad + bce^{-\alpha\tau} \cos \beta\tau = 0 \\ \alpha\beta + (a + d)\beta - bce^{-\alpha\tau} \sin \beta\tau = 0 \end{cases} \end{aligned} \quad (1.57)$$

A estabilidade do ponto fixo, só depende do sinal de α em (1.56), já que ω é a suposta solução. Logo, o ponto de bifurcação do sistema, ou seja, o ponto onde o sistema troca de estabilidade, acontece quando $\alpha = 0$. Substituindo $\alpha = 0$ em (1.57) obtemos:

$$\begin{cases} -\beta^2 + ad + bc \cos \beta\tau = 0 \\ (a + d)\beta - bc \sin \beta\tau = 0 \end{cases} \quad (1.58)$$

Isolando os termos $\cos \beta\tau$ e $\sin \beta\tau$, obtemos, respectivamente:

$$\begin{cases} \cos \beta\tau = \frac{\beta^2 - ad}{bc} \\ \sin \beta\tau = \frac{(a + d)\beta}{bc} \end{cases}$$

Usando uma das relações fundamentais da trigonometria [31], dada por $\sin^2(x) + \cos^2(x) = 1$ obtemos:

$$\cos^2 \beta\tau + \sin^2 \beta\tau = 1 = \frac{(\beta^2 - ad)^2}{b^2c^2} + \frac{((a+d)\beta)^2}{b^2c^2} \Rightarrow \beta^4 + (a^2 + d^2)\beta^2 + a^2d^2 - b^2c^2 = 0$$

que tem as seguintes raízes:

$$\beta = \pm \sqrt{\frac{-(a^2 + d^2) \pm \sqrt{(a^2 - d^2)^2 + 4b^2c^2}}{2}} \quad (1.59)$$

Chamamos de retardo crítico (τ^*), o valor de τ , para o qual o sistema sofre uma bifurcação. Esse valor pode ser encontrado, a partir da equação (1.59), da seguinte forma:

$$\frac{\sin \beta\tau^*}{\cos \beta\tau^*} = \tan \beta\tau^* = \frac{(a+d)\beta}{\beta^2 - ad} \Rightarrow \tau^* = \frac{1}{\beta} \arctan \frac{(a+d)\beta}{\beta^2 - ad} \quad (1.60)$$

O último passo é substituir uma das raízes de (1.59) em (1.60), para encontrarmos o valor de τ^* . Note que, só é possível encontrarmos tal valor se estivermos no caso “b” do **teorema 1**.

Capítulo 2

Imunologia

O presente capítulo tem como objetivo relatarmos as diversas propriedades do sistema imune (seção 1), assim como, mencionarmos as categorias de microrganismos capazes de provocar doenças (seção 2), chamados microrganismos patogênicos. Na seção 3 discorreremos sobre os principais tipos de células que participam da resposta imunológica, são elas: linfócitos, monócitos, granulócitos e células NK. Na quarta seção, abordamos algumas características gerais das interações hospedeiro–microrganismo. E por último, na seção 5, explicitamos uma das formas de prevenção de doenças, mais especificamente, a vacinação.

2.1 Sistema imune ou imunológico

A *imunologia* é o estudo do *sistema imune* ou *sistema imunológico*. O sistema imune é um notável sistema de defesa e manutenção da homeostasia fisiológica que se apresenta em sua forma mais avançada em vertebrados superiores. O sistema imunológico dos vertebrados é constituído por um conjunto de tecidos, células e moléculas,

cuja função é proteger o organismo contra agentes infecciosos, ou seja, agentes que podem ser transmitidos entre os indivíduos. Além do mais, ele também é responsável pela limpeza do organismo, i.e., a retirada de células mortas, a renovação de determinadas estruturas e rejeição de enxertos. Também é ativo contra células alteradas, que diariamente surgem no nosso corpo, como resultado de mitoses anormais. Tumores podem ser originados se essas células não forem destruídas [36].

As células do sistema imune são altamente organizadas como um exército. Por conseguinte, podemos imaginar os agentes infecciosos (ou microrganismos) como inimigos e o sistema imunológico como uma força de defesa. Cada tipo de célula age de acordo com a sua função. Algumas são encarregadas de receber ou enviar mensagens de ataque, ou mensagens de inibição, outras apresentam o inimigo ao exército do sistema imune, outras só atacam para matar, outras constroem substâncias que neutralizam os inimigos ou neutralizam substâncias liberadas pelos inimigos.

Os microrganismos penetram no organismo, que recebe a designação de *hospedeiro*, através dos tratos gastrintestinal, respiratório e urogenital, bem como através de lesões da pele. Estes microrganismos infecciosos invasores caracterizam-se por um tempo curto de reprodução e, assim, podem multiplicar-se rapidamente e matar o hospedeiro. Entretanto, o sistema imunológico é capaz de identificar e destruir os organismos estranhos, bem como qualquer material tóxico que eles possam produzir, enquanto preserva os próprios tecidos do corpo. Esta ausência de reatividade contra componentes próprios é denominada *autotolerância* e constitui uma das características do sistema imunológico normal. Em vista desta capacidade de discriminar entre próprio e não-próprio, conclui-se que o sistema imune possui *especificidade* [37].

Qualquer substância capaz de induzir uma resposta imunológica nos seres huma-

nos ou em outros animais é denominada *imunógeno* ou *antígeno*. Quando um antígeno estranho penetra pela primeira vez no organismo, é recebido por uma força de defesa geral, denominada *sistema imunológico inato* ou *imunidade inata*, que é capaz de identificar estas substâncias não-próprias e produzir proteínas específicas que são capazes de reconhecê-las num contato posterior, conferindo imunidade a esses agentes. Se o sistema imunológico inato não conseguir destruir o microrganismo invasor, ele pode multiplicar-se e produzir doença. É necessário algum tempo, tipicamente cinco a dez dias, para que o corpo se familiarize com o invasor particular e desenvolva uma força-tarefa apropriada dirigida contra ele. Essa força-tarefa especializada é conhecida como *imunidade adaptativa* ou *adquirida*.

A *resposta imunológica primária*, primeira resposta especializada contra determinado antígeno, geralmente, elimina o invasor e resulta em recuperação, com desaparecimento da doença. A força-tarefa especializada que se desenvolve durante a resposta imunológica primária permanece mobilizada e pronta para um ataque muito mais rápido por ocasião de um encontro subsequente com o mesmo invasor. Quando o indivíduo recebe o mesmo antígeno pela segunda vez, o tempo para a produção de células do sistema imune é menor, e a quantidade produzida é maior, comparando-se com o que ocorre na resposta primária [38]. Sendo assim, esta *resposta imunológica secundária* possui uma amplitude muito maior e uma melhor precisão do que a resposta imunológica primária. O sistema imune lembra-se portanto, do primeiro encontro, e dizemos que ele é dotado de *memória*.

Na imunidade adaptativa, duas categorias de receptores de glicoproteínas em células do hospedeiro denominadas *linfócitos* são especializadas no reconhecimento de antígenos estranhos: os receptores das células T encontrados nos *linfócitos T (células T)*

e os anticorpos, também denominados imunoglobinas, nos *linfócitos B* (*células B*). Os *anticorpos* são proteínas que reconhecem os antígenos nos agentes patogênicos levando a uma rápida reação em cadeia no organismo que pode culminar com a destruição dos agentes infecciosos [7]. Um microlitro de sangue contém cerca de 2500 linfócitos, mas somente 2% destas células residem no sangue, o restante pode ser encontrado distribuído em toda a extensão do corpo, nos vários órgãos do sistema imune, tais como tecido linfático, o baço, o timo e a medula óssea [11]. No total, há cerca de 10^{12} linfócitos em um indivíduo adulto.

Diferentemente do sistema imune adaptativo, o sistema imune inato só reconhece características gerais de grupos de microrganismos. Este reconhecimento menos específico é obtido através de receptores existentes na superfície de tipos celulares de hospedeiro diferentes dos linfócitos T ou B.

2.2 Categorias de microrganismos

Os agentes infecciosos podem ser divididos em quatro categorias principais: *bactérias, fungos, parasitas e vírus*. Cada categoria é formada por uma grande variedade de espécies, muitas das quais são capazes de provocar diversas doenças no hospedeiro infectado. Os microrganismos que produzem doenças são conhecidos como *patógenos*.

2.2.1 Bactérias

As bactérias fazem parte do reino *monera*. Esses organismos podem viver como células isoladas, microscópicas, ou formar colônias visíveis a olho nu. São microrganismos unicelulares, tipicamente esferas ou bastonetes com 0,5 a 2 micrômetros de diâmetro ou comprimento. As bactérias são procariotas, o que significa que elas não possuem núcleo e seu material genético constitui num DNA circular de filamento duplo. Cada bactéria divide-se em duas células e, em algumas espécies, ocorre divisão celular a cada 20 minutos em condições ótimas. Por conseguinte, se os nutrientes e o espaço não fossem fatores limitantes, em 44 horas uma bactéria, (pesando cerca de 1×10^{-12} gramas) poderia dar origem a 2^{132} bactérias (pesando $5,4 \times 10^{24}$ quilogramas, o que corresponde aproximadamente à massa da terra) [37].

As bactérias, na maioria das vezes, são lembradas como formas nocivas aos demais seres vivos, pois podem causar doenças. Entretanto, vale salientar que, apenas poucas espécies causam doenças nos humanos e em outros organismos. Outras vezes, as bactérias são lembradas por estragarem alimentos, decompondo-os e deixando-os impróprios ao consumo. Isso realmente é verdade, mas esses microrganismos são fundamentais para a manutenção da vida em nosso planeta. Vejamos:

- algumas espécies agem como decompositoras, degradando organismos mortos e com isso contribuindo para a reciclagem da matéria orgânica no nosso planeta;
- certas espécies vivem em associação com outros organismos, trazendo-lhes alguns benefícios, como é o caso, por exemplo, das bactérias que ocorrem na nossa flora intestinal e que produzem vitamina **K**;
- outras são utilizadas na indústria de alimentos para a produção de iogurtes e outros produtos.

Enfim, as bactérias são agentes etiológicos de diversas doenças, dentre as quais destacam-se a pneumonia bacteriana, a gonorréia, a tuberculose, a doença dos legionários e a faringite.

2.2.2 Fungos

Os fungos são popularmente conhecidos por bolores, mofos, leveduras, cogumelo-de-chapéu (“*champignon*”), orelha-de-pau [38]. São organismos eucariontes (possuem núcleo), unicelulares ou multicelulares que incorporam seus alimentos por absorção: as células do seu corpo eliminam enzimas que digerem a matéria orgânica presente no meio, possibilitando sua absorção. Nos ciclos de vida dos fungos há formação de esporos: células com envoltório resistente que, ao germinarem, dão origem a um novo indivíduo. As células dos fungos possuem parede celular formada basicamente por quitina, polissacarídeo presente também em estruturas de certos animais. A membrana citoplasmática é circundada por uma parede celular constituída de múltiplas camadas.

Dentre os exemplos de infecções fúngicas, podemos citar o pé-de-atleta, infecções vaginais por leveduras e o sapinho.

2.2.3 Parasitas

Os parasitas são animais invertebrados incapazes de sobreviver independentemente. São divididos em dois grupos: organismos eucarióticos unicelulares microscópicos, denominados *protozoários*, e animais multicelulares com tecidos e sistemas de órgãos, denominados *metazoários*, *vermes* ou *helmintos*.

Um grande número de parasitas passa por ciclos de vida complexos, dos quais parte ocorre no homem e parte ocorre em hospedeiros intermediários, tais como moscas, carrapatos e caramujos.

Na terminologia das doenças infecciosas, infecção parasitária refere-se à infecção com parasitas animais. Dentre os exemplos de doenças causadas por parasitas, destacam-se a malária, a doença do sono, a infestação por oxiúros e a infestação intestinal por nematódeos. Estima-se que cerca de 30% da população sofra de infestações parasitárias. A malária, sozinha, afeta mais de 100 milhões de pessoas em todo o mundo e é responsável por cerca de 1 milhão de mortes anualmente [39].

2.2.4 Vírus

A palavra vírus é originária do latim e significa toxina ou veneno [40]. Os vírus são seres extremamente simples, formados basicamente por uma cápsula protéica, denominada **capsídio**, que envolve o material genético, que pode ser o DNA ou o RNA, nunca ocorrendo esses dois tipos de ácidos nucleicos juntos em um mesmo vírus, com exceção do *citomegalovirus* [41], que foi descoberto recentemente. Os vírus variam de 20 a 300 nm de diâmetro. São organismos biológicos com alta capacidade de automultiplicação. Contudo, os vírus não têm qualquer atividade metabólica quando fora da célula hospedeira, não podendo captar nutrientes, utilizar energia ou realizar qualquer atividade biossintética. Isto significa, que os vírus só podem se reproduzir no interior das células do hospedeiro e, portanto, são descritos como **parasitas intracelulares obrigatórios**. É importante salientar que existem determinadas espécies, inclusas nas categorias de microrganismos que são capazes de sobreviver e multiplicar-se no interior

das células do hospedeiro, entretanto, os vírus são ímpares porquanto necessitam da maquinaria da célula do hospedeiro para replicar o seu material genético e sintetizar proteínas virais.

Alguns vírus são chamados **envelopados** porque possuem um envelope lipoprotéico (composto de lípidios, proteínas e glicoproteínas) externo que envolve as várias cápsulas protéicas que possui. É o caso do **HIV** (ver figura 2.1) (vírus da imunodeficiência humana) que provoca a **AIDS** (síndrome da imunodeficiência adquirida) [38].

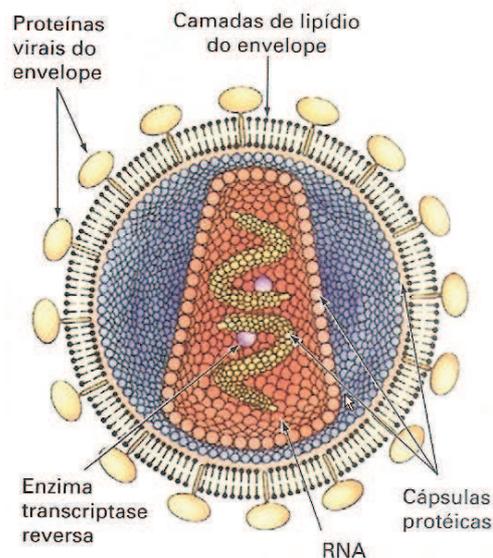


Figura 2.1: Esquema da estrutura do vírus da AIDS.

Existem diferentes tipos de vírus. Atualmente, foram identificadas aproximadamente 3.600 espécies, que podem infectar bactérias, plantas e animais, bem como se instalar e causar doenças no homem. Cada doença com particularidades quanto ao modo de transmissão, características da infecção e medidas profiláticas [42].

São as moléculas de proteínas virais que determinam qual o tipo de célula o vírus irá infectar. Geralmente, o grupo de células que um tipo de vírus infecta é bastante

restrito.

Tipicamente, o ciclo de replicação viral numa célula hospedeira suscetível leva 16 horas. Existem basicamente dois tipos de ciclos reprodutivos: o **ciclo lítico** e o **ciclo lisogênico** [43]. Esses dois ciclos iniciam-se com o vírus aderindo a superfície da célula hospedeira, suponha uma bactéria. A seguir, o material genético do vírus é introduzido no interior da célula. A partir desse momento, começa a diferenciação entre os dois ciclos. No ciclo lisogênico, o DNA viral incorpora-se ao DNA bacteriano e não interfere no metabolismo da bactéria, que se reproduz normalmente, transmitindo o DNA viral aos seus descendentes. Por outro lado, no ciclo lítico, o DNA viral passa a comandar o metabolismo bacteriano e a formar vários DNAs virais e cápsulas protéicas, que se organizam formando novos vírus. Ocorre a lise da célula, liberando vários vírus que podem infectar outras bactérias, reiniciando novamente o ciclo.

As maiores diversidades de formas, tamanhos e estratégias genéticas e reprodutivas encontram-se nos vírus que infectam células animais. Grande parte desses vírus, ao infectar uma célula animal, penetra com a cápsula e o ácido nucleico. Se o vírus for envelopado, o envelope incorpora-se à membrana plasmática da célula hospedeira. No interior dessa célula, a cápsula protéica rompe-se, liberando o ácido nucleico, podendo iniciar um ciclo do tipo lítico ou lisogênico [38].

Dependendo do tipo de vírus, uma célula infectada por uma partícula viral pode liberar de 100 até 100.000 partículas virais. Cada uma dessas partículas virais recém-formadas pode, por sua vez, infectar outra célula vizinha suscetível [37].

Muitas doenças humanas devastadoras são causadas por vírus. Como exemplo, podemos mencionar o ocorrido em 1919, em que o vírus *influenza A* matou 20 milhões de pessoas [11]. Existem diversas doenças causadas por vírus, dentre as quais

encontram-se a caxumba, raiva, rubéola, sarampo, hepatite, dengue, poliomielite e febre amarela. Também há a gripe, que é causada por uma variedade de vírus, a varicela ou catapora, varíola, meningite viral e AIDS, que é causada pelo HIV. Recentemente foi mostrado que o câncer cervical é causado ao menos em partes pelo *papilomavirus* (que causa papilomas, ou verrugas), representando a primeira evidência significativa em humanos para uma ligação entre câncer e agentes virais.

2.3 Células que participam da resposta imune

Vários tipos de células participam da resposta imune. Os *leucócitos* ou *glóbulos brancos* são os elementos fundamentais do processo. Existem três tipos principais de glóbulos brancos: *linfócitos*, *monócitos* e *granulócitos* [7]. Além dessas células, destacamos as chamadas **células NK**, que são também importantes na resposta imune.

Linfócitos B

Os linfócitos ou células B são produzidos na medula óssea. Eles concentram-se nos ganglios linfáticos, onde filtram a linfa, à espera de uma molécula que seja não-própria e reaja especificamente com o seu receptor aleatório [44]. Sua principal função consiste em produzir e secretar anticorpos, que são carregados em sua superfície celular. Um engenhoso mecanismo genético assegura que moléculas de anticorpos são extremamente diversas: as sub-unidades das proteínas dos anticorpos podem ser combinadas de várias maneiras diferentes para gerar um repertório quase indefinido de

diferentes anticorpos. Essencialmente, para qualquer molécula estranha que entre no corpo humano, há uma molécula de anticorpo específica que pode ligar-se a esta como um mecanismo fechadura e chave [11].

Se um microrganismo entra no corpo humano, a maioria das células B não terão anticorpos de especificidade correta, mas algumas células B estarão aptas a ligar-se a algumas das proteínas do microrganismo. Essas células B específicas se tornarão ativas e começarão a se dividir, crescendo em número. Este processo é chamado *seleção clonal*, pois os melhores clones (população de células derivadas do mesmo antepassado) de células B são selecionados para multiplicar. Durante esta multiplicação, variações adicionais nas moléculas de anticorpos são introduzidas. Alguns desses anticorpos podem ser mais eficientes que os originais. Esses receberão um forte sinal de ativação devido a interação com o microrganismo e se multiplicarão com mais rapidez.

Linfócitos T

Os linfócitos T são gerados no timo. Essas células são classificadas em três amplas categorias [37], baseando-se nas suas funções: os **linfócitos T citotóxicos** (CTL, *cytotoxic T lymphocytes*), também denominados **células T citotóxicas** (T_C , *T cytotoxic*), as **células T auxiliares** (T_H , *T helper*) e as **células T supressoras** (T_S , *T suppressor*). Os CTL são descritos como células **efetoras** por exercerem um efeito direto sobre as células-alvo, ou seja, são capazes de matar células. As células T_H e T_S são denominadas **células reguladoras**, uma vez que elas regulam as atividades de outras células. Executam essa função através do contato direto com essas outras células e da secreção de moléculas solúveis que também afetam a função dessas outras

células. Conforme indicado pelo seu nome, as células T_H potencializam a resposta imunológica, enquanto as células T_S a deprimem.

Existem células T $CD8^+$, que são células matadoras, e células T $CD4^+$, que são células ajudadoras. $CD8$ e $CD4$ referem-se a algumas proteínas da superfície destas células, a qual chamamos de receptores, visto que elas se ligam freqüentemente a outras moléculas. Os imunologistas classificam as células do sistema imune de acordo com os seus receptores. As células $CD8$ têm a habilidade de reconhecer e eliminar células que são infectadas por vírus [11]. Quando estas células encontram uma célula infectada, elas são ativadas e começam a produzir químicas que matarão a célula-alvo. Pode-se observar, através de um microscópio, que as células T $CD8$ tornam-se agitadas quando elas entram na vizinhança de células infectadas. As células T auxiliares $CD4^+$ ativadas proliferam e se diferenciam em células efectoras cujas funções são mediadas predominantemente por citocinas secretadas. Estas citocinas possuem um fator de crescimento que atua sobre os linfócitos ativados por antígeno e estimula a sua proliferação [39].

Após eliminar a célula infectada, as células T $CD8^+$ permanecem ativadas procurando por outras células infectadas na região circunvizinha. Elas podem também dividir-se e criar duas células filhas de mesma especificidade, prontas para matar mais células infectadas por vírus.

Monócitos

Os monócitos são células grandes que circulam no sangue. Possuem um núcleo em forma de ferradura ou bilobulado e grânulos citoplasmáticos circundados por membrana, que contem enzimas e substâncias tóxicas. Os monócitos são células altamente

móveis que migram nos tecidos periféricos, onde se diferenciam em células maiores denominadas **macrófagos**. Os monócitos/macrófagos podem matar alvos diretamente quando esses são muito grandes para serem fagocitados.

Granulócitos

Os **neutrófilos**, os **eosinófilos** e os **basófilos** são as vezes designados coletivamente de **granulócitos**, desde que esses três tipos celulares são dotados de grânulos citoplasmáticos, circundados por uma membrana. Os eosinófilos são assim denominados em virtude de os grânulos conterem proteínas alcalinas que se ligam ao corante ácido, **eosina**. Os basófilos receberam esse nome porque seus grânulos contêm proteroglicanos sulfatados que se ligam a corantes **básicos**. As proteínas existentes nos grânulos dos neutrófilos podem ligar-se tanto a corantes ácidos quanto básicos, daí o termo neutrófilos. Os eosinófilos participam na defesa contra vermes parasitas e também nas reações de hipersensibilidade via mecanismo de citotoxicidade. Os neutrófilos são fagocíticos móveis, o mais abundante, e é sempre o primeiro a chegar ao local da invasão e sua morte no local da infecção forma o pus, um líquido pastoso e rico em proteínas estruturais. Eles ingerem, matam e digerem patógenos microbianos [44].

Células NK

As **células NK** (*natural killer*) constituem um subgrupo de linfócitos. Compartilham algumas características com os linfócitos T, porém não expressam receptores de células T nem de células B. São algumas vezes denominadas **grandes linfócitos**

granulares, visto que são maiores do que os linfócitos T e B, e possuem grânulos citoplasmáticos delimitados por membranas. As células NK receberam esse nome em virtude de sua capacidade de destruir células do hospedeiro infectadas por certos vírus ou outros patógenos intracelulares, bem como algumas células tumorais [37].

2.4 Características gerais das interações hospedeiro–microrganismo

A **infecção** refere-se à invasão dos tecidos de um hospedeiro por microrganismos, com multiplicação subsequente desses microrganismos nos tecidos do hospedeiro, podendo ou não causar doença.

A **imunidade** está relacionada à resistência que o hospedeiro desenvolve contra os microrganismos invasores. Essa resistência envolve barreiras físicas, mecânicas, e químicas/bioquímicas e respostas imunológicas inatas e adaptativas. Se a resistência for eficaz na detenção ou erradicação do microrganismo nós denominamos **imunidade protetora**. Caso contrário, é descrita como **imunidade ineficaz**.

O sistema imunológico inato desempenha o principal papel nos primeiros quatro dias de infecção por microrganismos com os quais o hospedeiro tem contato pela primeira vez. Dependendo do microrganismo, do número de organismos infecciosos e do estado de competência do sistema imune do hospedeiro, a resposta imunológica inata pode ou não destruir todos os microrganismos invasores.

No entanto, se a resposta imunológica inata não for bem sucedida na erradicação da infecção, a imunidade adaptativa, mediada por linfócitos T e B, desenvolve-se num

prazo de quatro dias após a invasão inicial do microrganismo. As células ou linfócitos B produzem anticorpos específicos contra o microrganismo, as células T auxiliares $CD4^+$ produzem citocinas, ajudam os macrófagos a eliminar micróbios ingeridos e ajudam as células B a produzir anticorpos. Algumas células, como os linfócitos $TC8^+$, ativados proliferam e se diferenciam em CTLs que matam especificamente as células do hospedeiro que estão infectadas por patógenos intracelulares. Os anticorpos e as citocinas recrutam as células efetoras do sistema imunológico inato, mais especificamente, os granulócitos, os monócitos e as células NK, reunindo assim, as forças inatas de destruição contra o patógeno [37].

Nesse primeiro encontro entre determinado microrganismo invasor e o sistema imune, os resultados possíveis são os seguintes:

1. O microrganismo invasor é eliminado, ou seja, o sistema imune vence, efetuando a cura.
2. O microrganismo invasor mata o hospedeiro.
3. O hospedeiro e o microrganismo invasor atingem um estado de tolerância, onde ambas populações aprendem a coexistir.

Os dois primeiros resultados representam a resolução de uma infecção a curto prazo (aguda). O terceiro resultado possível representa o estabelecimento de uma infecção a longo prazo. Neste caso, o agente infeccioso permanece no hospedeiro, resultando em infecção crônica, porém a sua multiplicação é mantida sob controle pelo sistema imune.

Para o microrganismo não é interessante matar o hospedeiro, pois assim, estaria perdendo o seu “apartamento e espaço livre”. Com efeito, os microrganismo mais bem

adaptados, em termos evolutivos, são aqueles que estabelecem infecções crônicas no hospedeiro.

2.5 Vacinação

A vacinação é uma das formas de prevenção de doenças transmitidas ao ser humano por meio de vírus ou de bactérias. As vacinas têm por objetivo desencadear em nosso organismo um mecanismo de imunização ativa. Na vacinação, inocula-se em um indivíduo sadio, pela primeira vez, uma pequena quantidade de um antígeno atenuado, e seu corpo reage como se estivesse recebendo o agente ativo da doença, desencadeando todas as respostas imunológicas naturais e adquiridas que o microrganismo patogênico desencadearia caso fosse uma infecção real. Assim estimulado, o organismo passa a produzir anticorpos que estarão disponíveis no sangue somente após alguns dias. Nessa primeira inoculação, a resposta imunológica é lenta, com produção de pequena quantidade de anticorpos. Entretanto, ela deixa o organismo preparado ou programado para que, se uma segunda inoculação ocorrer, a resposta imune seja mais rápida e com maior produção de anticorpos. Desse modo, se o indivíduo for infectado por vírus ou bactérias causadores de uma doença contra a qual já recebeu vacina, ele já estará pronto para reagir contra esses seres e a doença não se manifestará [38].

Capítulo 3

Sistemas dinâmicos aplicado à biologia

Neste capítulo fazemos uma abordagem acerca de sistemas dinâmicos aplicados à biologia em geral. Mostramos, como o novo ramo da ciência, chamado biologia matemática, foi surgindo ao longo da história (seção 1). Nas seções subseqüentes apresentamos alguns exemplos de modelos biológicos, a saber: um modelo básico da dinâmica de vírus proposto por Nowak e outros [11] (seção 2), o modelo de Mayer [13] (seção 3) e por fim o modelo de Mayer modificado (seção 4). Alguns dos modelos exibidos neste capítulo serão analisados no capítulo posterior.

3.1 Biologia matemática

Em 1202 o matemático italiano Leonardo de pisa (mais conhecido como Fibonacci) publicou um livro que introduziu o sistema decimal hindu-arábico para o oeste europeu. Um dos seus exemplos foi um problema de biologia matemática: Quantos

pares de coelhos podem ser produzidos de um par inicial, se todo mês cada par produzir um novo par que, a partir do segundo mês torna-se produtivo? Ele considerou as seguintes hipóteses: um mês passa antes do par inicial reproduzir, não há mortes e cada par reproduz regularmente. O número de pares de coelhos adultos presentes em meses consecutivos é, então, dado pela seqüência de Fibonacci: 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21,... Podemos observar que cada termo é a soma dos dois antecessores. Este trabalho pode ser visto como o começo da biologia matemática [11].

Em 1894, em Oxford, o zoólogo Walter Weldon notou que a teoria de Darwin foi intrinsecamente uma teoria matemática e só pode ser testada com técnicas matemáticas ou estatísticas. Weldon criou uma ciência chamada biometria, que está interessada com medidas quantitativas em biologia. Não obstante esta nova ciência criada por Weldon, os fundadores da biologia matemática foram: Ronald Fisher, J. B. S. Haldane e Sewall Wright.

Um dos pioneiros da ecologia matemática foi Vito Volterra. Durante a primeira guerra mundial, as pescas praticamente paralisaram no mar Adriático. Alguns anos mais tarde, o biologista italiano D'Ancona analisou a estatística do mercado de peixes. Ele notou que, durante a guerra, a proporção de peixes predadores aumentou. Este fato levou D'Ancona a perguntar ao seu futuro sogro, senador Vito Volterra, que era professor de física matemática em Roma, o porquê de a guerra ter favorecido as espécies predadoras. Volterra encontrou a resposta para a tal pergunta usando como auxílio um conjunto de equações diferenciais, hoje conhecidas como equações de Lotka-Volterra. O modelo de Lotka-Volterra foi o primeiro e mais famoso modelo sobre a interação entre duas espécies [1].

Vamos denotar por x e y as concentrações de presas e predadores, respectiva-

mente. Portanto, o modelo de Volterra é:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= rx - axy \\ \frac{dy}{dt} &= bxy - dy\end{aligned}\tag{3.1}$$

onde r , a , b , d são constantes positivas. Ao propor esse modelo, Volterra assumiu que:

- na falta de predadores, a população de presas cresce exponencialmente devido ao termo rx . Assim, os efeitos de superpopulação não são considerados neste modelo;
- o efeito da predação é reduzir a taxa de crescimento da presa, segundo o termo $-axy$, que é proporcional à taxa de encontros entre as populações da presa e do predador;
- na ausência de presa, a população predadora decresce exponencialmente devido a falta de alimentos, segundo o termo $-dy$. Dessa maneira, assume-se que os predadores y alimentam-se exclusivamente das presas x ;
- a contribuição da presa para a taxa de crescimento do predador é determinada pelo termo bxy .

Os pontos fixos do sistema (3.1) são o trivial (que para nós não é muito importante nesta ocasião) e o ponto interior $(x^*, y^*) = (d/b, r/a)$ que é uma solução própria do sistema. Vamos considerar a razão de predadores sobre presas, $\rho = y^*/x^*$ ou $\rho = rb/ad$. Com a atividade pesqueira incluída no modelo obtemos:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= rx - axy - f_x x = (r - f_x)x - axy \\ \frac{dy}{dt} &= bxy - dy - f_y y = bxy - (d + f_y)y\end{aligned}\tag{3.2}$$

onde f_x e f_y são constantes positivas e representam, respectivamente, as taxas nas quais presas e predadores são pescados. O ponto de equilíbrio interior de (3.2) é dado por:

$$(x^*, y^*) = \left(\frac{d + f_y}{b}, \frac{r - f_x}{a} \right) = \left(\frac{d'}{b}, \frac{r'}{a} \right) \quad (3.3)$$

onde $d' = d + f_y$ e $r' = r - f_x$. A razão de predadores sobre presas é agora dada por $\rho' = r'b/ad'$. Podemos notar que $\rho' < \rho$, desde que $d' > d$ e $r' < r$. Portanto, a atividade pesqueira efetivamente reduz a taxa de crescimento de presas e, por isso, ρ diminui durante os períodos de forte pesca. Por outro lado, ρ aumenta quando a pesca declina. D'Ancona tinha a sua resposta e o mundo tinha a ecologia matemática.

A aplicação de modelos matemáticos a doenças também tem um proeminente precursor: em 1760, o famoso polímata, Daniel Bernoulli, desenvolveu um método matemático para estudar a efetividade de técnicas contra varíola. Em 1840, William Farr ajustou dados de epidemias de varíola na Inglaterra e Wales. No começo do século XX, Hamer e Ross articularam equações matemáticas para descrever a propagação de agentes infecciosos dentro de populações. Hamer introduziu a noção do princípio de ação de massa (*mass action principle*), que estabelece que a propagação da infecção é proporcional ao produto das densidades de indivíduos infectados e suscetíveis. Ronald Ross descreveu a propagação da malária e foi considerado como o primeiro a usar um modelo de tempo contínuo [11]. Em 1927, Kermack e McKendrick apresentaram a base para a estrutura teórica da epidemiologia.

3.2 Um modelo básico da dinâmica de vírus

O modelo da dinâmica de vírus pode ser pensado como um micro modelo epidemiológico, onde os indivíduos suscetíveis e infectados, são substituídos, respectivamente por células não infectadas e células infectadas por vírus.

O modelo proposto por Nowak e outros [11] contém três variáveis: população de células não infectadas x , células infectadas y e vírus livres v . Todas as três quantidades são calculadas em concentrações, como por exemplo, a abundância em um dado volume de sangue.

Assume-se que os vírus livres infectam células não infectadas numa taxa proporcional ao produto de suas abundâncias, βxv . A taxa constante β , descreve a eficácia deste processo, incluindo a taxa em que partículas de vírus encontram células não infectadas, a taxa de vírus entry, e a taxa e probabilidade de infecção com sucesso. Células infectadas produzem vírus livres numa taxa proporcional a sua abundância ky e morrem numa taxa ay . Partículas de vírus livres são removidas do sistema numa taxa uv . O tempo de vida médio de uma célula infectada é $1/a$, enquanto que o tempo de vida médio de uma partícula de vírus é $1/u$. A quantidade total de partículas de vírus produzidas de uma célula infectada é dada pelo produto entre o tempo de vida médio das células infectadas e a taxa de reprodução dos vírus, k/a denominada tamanho do estouro (*burst size*). Além do mais, consideramos que as células não infectadas são produzidas numa taxa constante λ , e morrem numa taxa dx . O tempo de vida médio de uma célula não infectada é, então, $1/d$.

Combinando a dinâmica de infecção de vírus e células hospedeiras, nós obtemos

o seguinte modelo básico da dinâmica de vírus:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xv - ay \\ \frac{dv}{dt} &= ky - uv\end{aligned}\tag{3.4}$$

3.3 Modelo de Mayer

O modelo de Mayer [13] consiste na interação do sistema imune com uma dada população de agentes infecciosos (microrganismos) que, conforme mencionamos no capítulo dois, consiste em quatro categorias principais, a saber: vírus, bactérias, fungos e parasitas. Este processo é governado por um conjunto de duas equações diferenciais não-lineares. Uma delas representa a variação temporal da população alvo T , que pode ser medida pela concentração de certos microrganismos, e é determinada pela diferença entre sua reprodução e sua eliminação. Os alvos aumentam numa taxa proporcional ao tamanho de sua população, o que é evidente, desde que, quanto mais alvos existirem, mais rapidamente eles se reproduzirão. A eliminação dos alvos é ocasionada pela sua interação com componentes imunológicos específicos, o qual chamamos efetores E , e é proporcional à taxa de contato entre eles. A taxa de variação de T é descrita pela seguinte equação:

$$\frac{dT}{dt} = rT - kTE\tag{3.5}$$

onde r e k são constantes positivas.

E pode ser medida pela concentração de determinadas células imunes, como:

Linfócitos T, células NK, ou certos anticorpos. A taxa de variação de E é constituída por três fatores distintos:

1. O primeiro fator está relacionado à estimulação do sistema imune pela presença dos alvos. A velocidade desta estimulação é descrita por uma função $f(T)$ dada por:

$$f(T) = p \frac{T^u}{1 + T^v} \quad (T \geq 0) \quad (3.6)$$

onde p , u e v são constantes positivas e $u \leq v$. Podem existir três formas distintas para a função estimulação $f(T)$ (ver figura 3.1), dependendo apenas dos valores dos parâmetros u e v . Todas as três formas estão ligadas ao fato de que a população precursora E é limitada. O parâmetro p determina o quão forte é a ativação do sistema imune devido a presença dos microrganismos invasores.

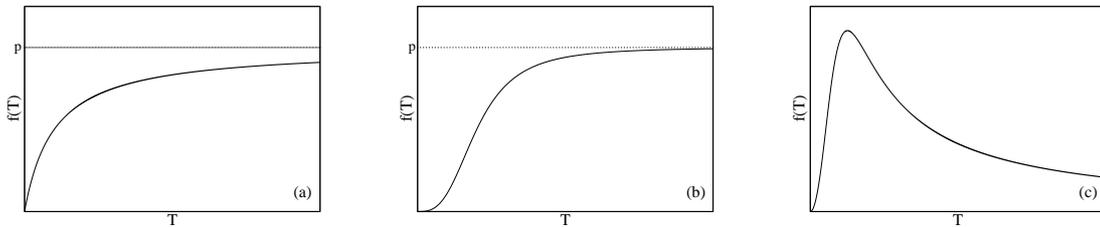


Figura 3.1: Gráfico da função estimulação $f(T)$ para três conjuntos de parâmetros distintos: $u = v = 1$ (a), $u = v > 1$ (b) e $v > u > 1$ (c).

2. O segundo termo indica um efeito autocatalítico da resposta imune, ou seja, as células defensoras são capazes de se estimular. Essa taxa de crescimento pode ser indicada pela seguinte expressão:

$$g(E) = s \frac{E^n}{1 + E^n} \quad (E \geq 0) \quad (3.7)$$

com s e n constantes positivas.

3. Por fim, temos um termo conexo ao tempo de vida finito das células do sistema imune dado por:

$$-E \quad (3.8)$$

Portanto, o modelo matemático para a interação do sistema imune com uma população de microrganismos infecciosos é dado pelo seguinte sistema de duas equações diferenciais não-lineares:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= rT - kTE \\ \frac{dE}{dt} &= p \frac{T^u}{1 + T^v} + s \frac{E^n}{1 + E^n} - E \end{aligned} \quad (3.9)$$

No próximo capítulo analisaremos este modelo de forma mais minuciosa.

3.4 Nosso modelo

O modelo que propusemos é um variante do modelo de Mayer, o qual chamamos *modelo de Mayer modificado*. Tivemos a idéia de inserirmos um termo que corresponde a uma capacidade de suporte do sistema. Como mencionamos no capítulo dois, uma única bactéria, por exemplo, poderia, em 44 horas, dar origem a 2^{132} bactérias não fossem o espaço e os nutrientes fatores limitantes. Com esta pequena modificação obtemos o seguinte conjunto de equações diferenciais não-lineares:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= rT - kTE - bT^2 \\ \frac{dE}{dt} &= p \frac{T^u}{1 + T^v} + s \frac{E^n}{1 + E^n} - E \end{aligned} \quad (3.10)$$

onde b é uma constante positiva. O termo $-bT^2$ também foi considerado em [45].

Capítulo 4

Resultados

Neste capítulo analisamos alguns dos modelos abordados no capítulo anterior, mais especificamente, o modelo de Mayer e o nosso modelo, o qual chamamos, modelo de Mayer modificado. Três casos particulares são abordados no decorrer deste capítulo. Para que os modelos tornem-se mais reais, mecanismos de retardo são introduzidos nos modelos. Tal procedimento faz com que o sistema exiba comportamentos observados experimentalmente e clinicamente, tais como oscilações periódicas nas concentrações dos organismos envolvidos no processo em questão, assim como eventual dinâmica caótica.

4.1 Modelo analisado

Considere o seguinte modelo da resposta imune:

$$\begin{aligned} f(T) &= \frac{dT}{dt} = rT - bT^2 - kTE \\ g(E) &= \frac{dE}{dt} = \frac{pT(t - \tau_1)}{1 + (T(t - \tau_1))^a} + \frac{sE(t - \tau_2)}{1 + E(t - \tau_2)} - E \end{aligned} \quad (4.1)$$

Nós analisamos (4.1) em três casos distintos. São eles:

1. $b = 0$, $a = 1$, $\tau_1 = \tau$, $\tau_2 = 0$. Este caso corresponde ao modelo de Mayer descrito pelas equações em (3.9), com $u = v = n = 1$, apresentado no capítulo anterior. Só que, no presente caso, nós introduzimos um termo de retardo na segunda equação de (4.1) e ficamos com o seguinte modelo:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= rT - kTE \\ \frac{dE}{dt} &= p \frac{T(t-\tau)}{1+T(t-\tau)} + s \frac{E}{1+E} - E \end{aligned} \quad (4.2)$$

2. O segundo caso é semelhante ao primeiro, e é dado pelo seguinte sistema:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= rT - kTE \\ \frac{dE}{dt} &= p \frac{T(t-\tau)}{1+T(t-\tau)} + s \frac{E(t-\tau)}{1+E(t-\tau)} - E \end{aligned} \quad (4.3)$$

Note, que neste caso, o mecanismo de retardo é inserido nos dois termos da segunda equação, ou seja, $\tau_1 = \tau_2 = \tau$.

3. $b \neq 0$, $a = 2$, $\tau_1 = \tau$ e $\tau_2 = 0$. Este modelo constitui numa variação do modelo de Mayer. Ele é descrito por um sistema de duas equações diferenciais não-lineares, conforme as equações em (3.10), com $u = n = 1$ e $v = 2$. Também consideramos um termo de retardo em $f(T)$ e o modelo pode ser representado pelo seguinte sistema:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= rT - kTE - bT^2 \\ \frac{dE}{dt} &= p \frac{T(t-\tau)}{1+(T(t-\tau))^2} + s \frac{E}{1+E} - E \end{aligned} \quad (4.4)$$

Temos dois objetivos ao introduzirmos termos de retardo no sistema. Um deles é tornar o modelo mais próximo da realidade, desde que, no momento da infecção as células do sistema imune não são produzidas instantaneamente, assim o retardo simboliza o atraso efetivo entre o momento da infecção e o momento em que as células

do sistema imune são realmente produzidas. Outrossim, a introdução do retardo pode acarretar em comportamentos observados clinicamente e experimentalmente, tais como: soluções periódicas e eventualmente soluções caóticas. Alguns autores obtiveram comportamento caótico com a introdução de termos de retardo. Em [15] e [45] encontramos variantes do modelo de Mayer, onde os mecanismos de retardo são introduzidos no modelo. Como Mayer e outros apontaram, o modelo não pode descrever comportamento irregular ou caótico. Assim, em [15], analisam-se os efeitos do mecanismo de retardo suficiente para introduzir um comportamento caótico no modelo de Mayer. A razão para a procura de caos em modelos é bem satisfatória, desde que, dados de séries temporais do estado imune mostram comportamentos irregulares, sugerindo caos, como podemos ver, por exemplo, em [13], dados que mostram o número de células NK versus o tamanho do tumor durante um processo metaestático de *fibrosarcoma*. Outros autores analisaram o modelo proposto por Nowak [11] introduzindo mecanismos de retardo, obtendo, com isso, o comportamento caótico [16]. Neste último, os autores introduziram uma variável z , que representa a evolução temporal das células CTL. A taxa de variação dos CTL's é dada por uma equação diferencial não-linear retardada da seguinte forma $cy(t - \tau)z(t - \tau) - bz$. Neste modelo quadrimensional, a introdução do retardo faz com que as soluções estacionárias tornem-se instáveis e induz uma série de bifurcações ao caos para valores de retardo suficientemente grande.

4.2 Alguns resultados analíticos

Nós analisamos os três casos descritos na seção anterior, apresentando alguns

resultados analíticos. Muitos modelos com elevadas dimensões estão presentes na literatura. Como exemplo, temos a dinâmica de interação entre o sistema imune e o vírus HIV [7], assim como a dinâmica entre vírus, células CTL e anticorpos [46]. Alguns destes modelos são eficientes em mostrar comportamentos complexos observados em dados reais, entretanto, existem algumas dificuldades inerentes a eles, como a estimação de parâmetros e o significado de diversos termos de interação não-linear considerados. Apesar da simplicidade dos modelos que estamos analisando, eles são capazes de mostrar alguns dos comportamentos imunológicos observados. A vantagem em se analisar esses modelos mais simples encontra-se no fato de podermos extrair resultados analíticos como fazemos nesta seção.

4.2.1 Caso 1

Os pontos fixos do sistema (4.2) são dados por:

- (1) O ponto fixo trivial $(T_1^*, E_1^*) = (0, 0)$. Este é considerado pelos imunologistas como estado virgem.
- (2) $(T_2^*, E_2^*) = (0, s - 1)$, também chamado pelos imunologistas de estado imune. Este estado estacionário é atingido quando uma dada infecção é extinta pela ação do sistema imune e as células criadas para combater o microrganismo invasor continuam ativas, ou seja, prontas para um novo ataque contra microrganismos da mesma espécie. Como acontece, por exemplo, no caso do vírus da influenza, em que a resposta dos anticorpos à hemaglutinina e à neuraminidase da influenza atinge um pico vários dias após a infecção e declina nos próximos seis meses; a

seguir, os níveis de anticorpos permanecem num platô por vários anos. Assim, $s - 1$ representa a concentração destas células específicas.

- (3) $(T_3^*, E_3^*) = \left(\frac{r(r - k(s - 1))}{pk(k + r) - r^2 + kr(s - 1)}, \frac{r}{k} \right)$ é o terceiro ponto de equilíbrio. Este estado é caracterizado pela coexistência de alvos e células do sistema imune. É também chamado pelos imunologistas estado de tolerância ou estado de doença crônica. Hepatite B e Salmonella são exemplos de doenças que apresentam esta forma de comportamento.

Como T e E são medidos em concentrações, não faz sentido termos valores negativos de tais quantidades. Por isso, estamos interessados apenas em pontos fixos positivos. O segundo ponto fixo (T_2^*, E_2^*) existe (é positivo) somente se $s - 1 > 0$. Como r e k são constantes positivas, então $E_3^* > 0$. Para que o terceiro ponto de equilíbrio exista é necessário saber se $T_3^* > 0$. Podemos mostrar que esta condição é satisfeita se $\frac{r}{k} > s - 1$ e $p > \frac{r}{k + r} \left(\frac{r}{k} - (s - 1) \right)$. O caso $\frac{r}{k} < s - 1$ não é válido, pois assim teríamos $p < 0$ e p é uma constante positiva.

Para analisarmos a estabilidade dos três pontos de equilíbrio, precisamos encontrar a matriz jacobiana do sistema (4.2) com $\tau = 0$ (mais adiante analisamos a estabilidade para qualquer valor do retardo). Esta é dada por:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial T} & \frac{\partial f}{\partial E} \\ \frac{\partial g}{\partial T} & \frac{\partial g}{\partial E} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r - kE^* & -kT^* \\ p \frac{1}{(1 + T^*)^2} & s \frac{1}{(1 + E^*)^2} - 1 \end{bmatrix} \quad (4.5)$$

Para o primeiro ponto de equilíbrio temos:

$$J_1 = \begin{bmatrix} r & 0 \\ p & s - 1 \end{bmatrix}$$

cujos autovalores são r e $s - 1$. Como $r > 0$ o ponto de equilíbrio é instável. O traço e o determinante de J_1 são dados, respectivamente, por $\Delta = r(s - 1)$ e $T = r + (s - 1)$. Se $s - 1 < 0$ temos um ponto de sela (instável) e se $s - 1 > 0$ temos um nó instável.

Para o segundo ponto fixo a matriz jacobiana é dada por:

$$J_2 = \begin{bmatrix} r - k(s - 1) & 0 \\ p & \frac{1}{s} - 1 \end{bmatrix}$$

cujos autovalores são $r - k(s - 1)$ e $\frac{-(s - 1)}{s}$. Portanto, (T_2^*, E_2^*) é instável se $\frac{r}{k} > (s - 1)$ e estável, caso contrário. Suponha que (T_2^*, E_2^*) é estável e considere uma infecção inicial $(T \neq 0, 0)$, onde não temos nenhuma célula imune específica. Conforme o tempo passa o sistema irá evoluir para o estado imune $(0, s - 1)$. Isto corresponde na imunologia a uma infecção primária com subsequente vitória do sistema imune, ou seja, o microrganismo invasor é erradicado. Uma infecção secundária $(T \neq 0, s - 1)$ evolui para o mesmo equilíbrio, só que desta vez temos uma resposta mais eficiente e muito mais rápida. Numa reinfecção, pode acontecer de o paciente não perceber a doença, como no caso da rubéola [13]. Um outro exemplo no nosso cotidiano é que muitos de nós fomos expostos pela primeira vez ao vírus *varicela-zoster* durante a infância e ficamos com varicela. Depois desta primeira exposição, tornamo-nos resistentes à varicela, de modo que qualquer exposição subsequente a este vírus não resulta mais em doença [37].

A matriz jacobiana para o terceiro ponto de equilíbrio é dada por:

$$J_3 = \begin{bmatrix} 0 & -kT_3^* \\ p \frac{1}{(1 + T_3^*)^2} & sk^2 \frac{1}{(r + k)^2} - 1 \end{bmatrix}$$

onde o determinante e o traço são dados, respectivamente, por $\Delta = \frac{pkT_3^*}{(1 + T_3^*)^2}$ e $T = \frac{sk^2}{(r + k)^2} - 1$. O determinante é sempre maior que zero, pois $T_3^* > 0$. Logo, a estabilidade

do ponto fixo depende apenas do sinal do traço (ver seção 1.9.2). Se $s < (r/k + 1)^2$ o ponto de equilíbrio é estável, caso contrário, i.e., $s > (r/k + 1)^2$ ele é instável.

Agora, vamos analisar a estabilidade dos pontos fixos do sistema (4.2), considerando, desta vez, o termo de retardo diferente de zero. Note que existem termos com retardo $\tau_1 = 0$ (sem retardo) e $\tau_2 = \tau$. Os termos f_j^i são iguais a:

$$\begin{aligned} f_1^i &: \{f_1^1 = rT - kTE, f_1^2 = sE \frac{1}{1+E} - E\} \\ f_2^i &: \{f_2^1 = 0, f_2^2 = pT \frac{1}{1+T}\} \end{aligned}$$

A matriz jacobiana é, então, dada por:

$$\begin{aligned} J &= \sum_{j=1}^m A_j e^{-\lambda\tau_j} = A_1 e^{-\lambda\tau_1} + A_2 e^{-\lambda\tau_2} \\ &= \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1^1}{\partial T} & \frac{\partial f_1^1}{\partial E} \\ \frac{\partial f_1^2}{\partial T} & \frac{\partial f_1^2}{\partial E} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\partial f_2^1}{\partial T} & \frac{\partial f_2^1}{\partial E} \\ \frac{\partial f_2^2}{\partial T} & \frac{\partial f_2^2}{\partial E} \end{bmatrix} e^{-\lambda\tau} \\ &= \begin{bmatrix} r - kE^* & -kT^* \\ 0 & s \frac{1}{(1+E^*)^2} - 1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ p \frac{1}{(1+T^*)^2} & 0 \end{bmatrix} e^{-\lambda\tau} \\ \Rightarrow J &= \begin{bmatrix} r - kE^* & -kT^* \\ p \frac{1}{(1+T^*)^2} e^{-\lambda\tau} & s \frac{1}{(1+E^*)^2} - 1 \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (4.6)$$

Para (T_1^*, E_1^*) temos:

$$J_1 = \begin{bmatrix} r & 0 \\ pe^{-\lambda\tau} & s - 1 \end{bmatrix}$$

cujos autovalores são os mesmos que para o caso sem retardo. Logo, (T_1^*, E_1^*) é instável $\forall \tau$. De maneira análoga, nós podemos mostrar que o segundo ponto de equilíbrio tem sua estabilidade inalterada $\forall \tau$.

Para (T_3^*, E_3^*) , a matriz jacobiana com retardo é dada por:

$$J_3 = \begin{bmatrix} 0 & -kT_3^* \\ p \frac{1}{(1+T_3^*)^2} e^{-\lambda\tau} & sk^2 \frac{1}{(r+k)^2} - 1 \end{bmatrix}$$

cuja equação característica pode ser obtida da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \det [J_3 - \lambda I] &= \begin{vmatrix} -\lambda & -kT_3^* \\ p \frac{1}{(1+T_3^*)^2} e^{-\lambda\tau} & sk^2 \frac{1}{(r+k)^2} - 1 - \lambda \end{vmatrix} = 0 \\ \Rightarrow \lambda^2 - k_1\lambda + k_2e^{-\lambda\tau} &= 0 \end{aligned} \quad (4.7)$$

onde:

$$k_1 = \frac{sk^2}{(r+k)^2} - 1 \quad (4.8)$$

$$\begin{aligned} k_2 &= \frac{pkT_3^*}{(1+T_3^*)^2} \\ \Rightarrow k_2 &= \frac{rp[r/k - (s-1)][pk(k+r) - rk(r/k - (s-1))]}{[p(r+k)]^2} \end{aligned} \quad (4.9)$$

Para analisarmos a estabilidade do terceiro ponto fixo, para um valor qualquer do retardo, necessitamos do **teorema 1** descrito na seção (1.12). Construindo as funções polinomiais $P(\lambda)$ e $Q(\lambda)$ conforme o **teorema 1** citado obtemos:

$$P(\lambda) = \lambda^2 - k_1\lambda$$

$$Q(\lambda) = k_2$$

Vamos verificar se $P(\lambda)$ e $Q(\lambda)$ satisfazem as condições do **teorema 1**.

(i) As raízes de $P(\lambda)$ são dadas por $\lambda = 0$ e $\lambda = k_1$. Para todo λ , $Q(\lambda) = 0$ se $k_2 = 0$.

Portanto as duas funções não têm zeros imaginários em comum.

(ii)

$$\begin{aligned}
P(-iy) &= (-iy)^2 - k_1(-iy) = -y^2 + iyk_1 ; \\
P(iy) &= (iy)^2 - k_1(iy) = -y^2 - iyk_1 ; \\
&\Rightarrow \overline{P(-iy)} = -y^2 - iyk_1 = P(iy)
\end{aligned}$$

Do mesmo modo $\overline{Q(-iy)} = k_2 = Q(iy)$. Logo a segunda condição está satisfeita!

(iii) $P(0) + Q(0) = k_2 \neq 0$.(iv) Para $\tau = 0$ (4.7) torna-se:

$$\lambda^2 - k_1\lambda + k_2 = 0$$

cujas raízes são dadas por $\lambda_{1,2} = \frac{k_1 \pm \sqrt{k_1^2 - 4k_2}}{2}$. Assim, temos no máximo um número finito de raízes.

(v) As raízes de $F(y) \equiv \|P(iy)\|^2 - \|Q(iy)\|^2$ são dadas por:

$$y = \pm \sqrt{\frac{-k_1^2}{2} \pm \frac{1}{2}\sqrt{k_1^4 + 4k_2^2}}$$

Para sabermos se estamos no caso **a** ou **b** do **teorema 1**, basta verificarmos, se $F(y) = 0$, tem pelo menos uma raiz positiva. Se não tivermos nenhuma raiz positiva estamos no caso **a**. Mas, podemos ver que $F(y) = 0$ tem ao menos uma raiz positiva e que esta raiz é simples. Esta é dada por:

$$y = \sqrt{\frac{k_1^2}{2} \left[-1 + \underbrace{\sqrt{1 + 4k_2^2/k_1^4}}_{>1} \right]} \quad (4.10)$$

Portanto, este é o caso **b** do **teorema 1**. Como em $\tau = 0$, o terceiro ponto de equilíbrio é estável, isto significa que existe um número positivo τ^* , tal que, (T_3^*, E_3^*) é

instável para todo $\tau > \tau^*$. Na realidade, acima deste retardo crítico, ocorrem oscilações periódicas nas concentrações dos organismos presentes no processo em questão, em torno do equilíbrio instável. Essa espécie de comportamento é geralmente observada em doenças como *herpes simples* e *malária*. Para encontramos o valor do retardo crítico, onde acontece essa bifurcação, ou seja, onde o ponto de equilíbrio estável torna-se instável, suponha que $\lambda = u + iw$ seja a solução mais geral de (4.7). A estabilidade do ponto de equilíbrio está conexo ao sinal da parte real do autovalor. Assim, quando $u < 0$, o ponto de equilíbrio é estável, sendo instável se $u > 0$. Então, em $u = 0$ é onde acontece o ponto de bifurcação. Substituindo $\lambda = iw$ em (4.7) obtemos:

$$\begin{aligned} -w^2 + k_2 \cos(w\tau^*) - ik_1 w - ik_2 \sin(w\tau) &= 0 \\ \Rightarrow \cos(w\tau^*) = w^2/k_2 \text{ e } \sin(w\tau) &= -k_1 w/k_2 \end{aligned}$$

Usando a relação $\sin^2 x + \cos^2 x = 1$ obtemos:

$$w = \pm \sqrt{\frac{-k_1^2}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{k_1^4 + 4k_2^2}} \quad (4.11)$$

e o retardo crítico pode ser obtido pela seguinte expressão:

$$\tau^* = \frac{1}{w} \arctan \frac{-k_1}{w} \quad (4.12)$$

4.2.2 Caso 2

Os pontos de equilíbrio para o sistema (4.3) são os mesmos que àqueles do sistema (4.2). Podemos mostrar também que a estabilidade de cada ponto fixo é a mesma em $\tau = 0$. O primeiro ponto de equilíbrio, i.e., o estado virgem é instável $\forall \tau$. Para $\tau > 0$, o ponto de equilíbrio (T_2^*, E_2^*) precisa ser analisado usando como auxílio

o **teorema 1** supracitado. Podemos verificar, que o segundo ponto de equilíbrio recai no caso **a** do **teorema 1**. Portanto, a estabilidade de (T_2^*, E_2^*) não muda $\forall \tau$. A matriz jacobiana para o sistema (4.3) é dada por:

$$J = \begin{bmatrix} r - kE^* & -kT^* \\ p \frac{1}{(1 + T^*)^2} e^{-\lambda\tau} & \frac{se^{-\lambda\tau}}{(1 + E^*)^2} - 1 \end{bmatrix}$$

em $\tau = 0$, (T_3^*, E_3^*) é estável. Para $\tau > 0$, considere a seguinte equação característica:

$$\begin{aligned} \det [J_3 - \lambda I] &= \begin{vmatrix} -\lambda & -kT_3^* \\ p \frac{1}{(1 + T_3^*)^2} e^{-\lambda\tau} & sk^2 \frac{1}{(r + k)^2} e^{-\lambda\tau} - 1 - \lambda \end{vmatrix} = 0 \\ \Rightarrow \lambda^2 + \lambda + (k_4 - k_3\lambda)e^{-\lambda\tau} &= 0 \end{aligned} \quad (4.13)$$

onde:

$$k_3 = \frac{sk^2}{(r + k)^2} \quad (4.14)$$

$$k_4 = \frac{rp[r/k - (s - 1)][pk(k + r) - rk(r/k - (s - 1))]}{[p(r + k)]^2} \quad (4.15)$$

Note que $k_3 - 1 = k_1$ e $k_4 = k_2$. As funções polinomiais $P(\lambda)$ e $Q(\lambda)$, neste caso, são dadas por:

$$P(\lambda) = \lambda^2 + \lambda$$

$$Q(\lambda) = k_4 - k_3\lambda$$

Podemos verificar, de maneira análoga ao que fizemos acima, que $P(\lambda)$ e $Q(\lambda)$, satisfazem as cinco condições do **teorema 1**. Seguindo os mesmos passos da subseção anterior, podemos chegar ao seguinte valor para o retardo crítico:

$$\tau^* = \frac{1}{w} \arctan \left[\frac{k_4 - k_3w^2}{w(k_3 + k_4)} \right] \quad (4.16)$$

4.2.3 Caso 3

Neste terceiro caso nós analisamos o modelo descrito pelo sistema de equações em (4.4). Os dois primeiros pontos fixos do sistema são similares aos dos casos anteriores, a saber: $(T_1^*, E_1^*) = (0, 0)$ e $(T_2^*, E_2^*) = (0, s - 1)$. Os outros pontos de equilíbrio nós iremos calcular numericamente na próxima seção. Linearizando o sistema (4.4), o que equivale a obter a matriz jacobiana, obtemos:

$$J = \begin{bmatrix} r - kE^* - 2bT^* & -kT^* \\ p \frac{(1 - T^*)^2}{(1 + T^{*2})^2} & s \frac{1}{(1 + E^*)^2} - 1 \end{bmatrix} \quad (4.17)$$

Podemos mostrar, com auxílio da matriz (4.17), que $(T_1^*, E_1^*) = (0, 0)$ é um ponto de sela se $s - 1 < 0$ e um nó instável se $s - 1 > 0$. Além do mais, o segundo ponto de equilíbrio é instável se $\frac{r}{k} > (s - 1)$ e estável, caso contrário. Note que a estabilidade para os dois primeiros pontos fixos é a mesma que a dos casos anteriores.

Agora, vamos encontrar a matriz jacobiana considerando o retardo. Note que existem termos com retardo $\tau_1 = 0$ e $\tau_2 = \tau$. Os termos f_j^i são dados por:

$$\begin{aligned} f_1^i & : \{ f_1^1 = rT - kTE - bT^2, f_1^2 = \frac{sE}{1 + E} - E \\ f_2^i & : \{ f_2^1 = 0, f_2^2 = \frac{pT}{1 + T^2} \end{aligned}$$

logo, temos:

$$\begin{aligned}
 J &= \begin{bmatrix} r - kE^* - 2bT^* & -kT^* \\ 0 & \frac{s}{(1 + E^*)^2} - 1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ \frac{p(1 - T^{*2})}{(1 + T^{*2})^2} & 0 \end{bmatrix} e^{-\lambda\tau} \\
 \Rightarrow J &= \begin{bmatrix} r - kE^* - 2bT^* & -kT^* \\ \frac{p(1 - T^{*2})}{(1 + T^{*2})^2} e^{-\lambda\tau} & \frac{s}{(1 + E^*)^2} - 1 \end{bmatrix} \quad (4.18)
 \end{aligned}$$

Podemos mostrar que (T_1^*, E_1^*) e (T_2^*, E_2^*) permanecem com sua estabilidade inalterada $\forall \tau$. Para os outros pontos de equilíbrio, podemos fazer uma análise geral da estabilidade. Para isto considere a seguinte equação característica:

$$\begin{aligned}
 \det [J - \lambda I] &= \begin{vmatrix} r - kE^* - 2bT^* - \lambda & -kT^* \\ \frac{p(1 - T^{*2})}{(1 + T^{*2})^2} e^{-\lambda\tau} & \frac{s}{(1 + E^*)^2} - 1 - \lambda \end{vmatrix} = 0 \\
 \Rightarrow \lambda^2 + B\lambda + C + De^{-\lambda\tau} &= 0 \quad (4.19)
 \end{aligned}$$

onde:

$$B = -r + kE^* + 2bT^* - \frac{s}{(1 + E^*)^2} + 1 \quad (4.20)$$

$$C = (r - kE^* - 2bT^*) \left[\frac{s}{(1 + E^*)^2} - 1 \right] \quad (4.21)$$

$$D = pkT^* \frac{(1 - T^{*2})}{(1 + T^{*2})^2} \quad (4.22)$$

Fazendo $P(\lambda) = \lambda^2 + B\lambda + C$ e $Q(\lambda) = D$, podemos mostrar que essas duas funções satisfazem as cinco condições do **teorema 1** da seção (1.12). Além do mais, construindo a função $F(y)$, conforme o **teorema 1**, obtemos os seguintes valores para as raízes:

$$y = \pm \sqrt{\frac{(2C - B^2) \pm \sqrt{(B^2 - 2C)^2 + 4(D^2 - C^2)}}{2}} \quad (4.23)$$

que pode recair no caso **a** ou no caso **b** do **teorema 1**, dependendo dos valores de B , C e D . Se tivermos o caso **b**, sabemos que existe um valor de retardo para o qual o ponto de equilíbrio troca de estabilidade. Podemos calcular o valor de τ^* procedendo conforme fizemos para os casos anteriores. Portanto, o valor do τ^* é dado por:

$$\tau^* = \frac{\arctan\left(\frac{Bw}{w^2 - C}\right)}{w} \quad (4.24)$$

onde:

$$w = \pm \sqrt{\frac{(2C - B^2) + \sqrt{(B^2 - 2C)^2 + 4(D^2 - C^2)}}{2}} \quad (4.25)$$

4.3 Resultados numéricos

Para resolvermos numericamente os sistemas (4.2), (4.3) e (4.4) nós utilizamos uma versão modificada do método de Runge-Kutta descrito na seção (1.11). Aqui, chamamos versão modificada, por considerarmos termos de retardo não considerados originalmente no método.

Vale salientar que a unidade temporal que utilizamos em todos os resultados deste trabalho é dada em dias. T e E são medidos como a concentração de determinados microrganismos e de células do sistema imune, respectivamente. Ao mencionarmos o termo população estaremos nos referindo à concentração.

4.3.1 Casos 1 e 2

A estabilidade dos pontos fixos dependem exclusivamente dos valores dos parâmetros r , k , p e s . Para o conjunto de parâmetros $(r, k, p, s = 0.15, 0.1, 0.7, 2)$, por exemplo, a classificação da estabilidade dos três pontos de equilíbrio são, respectivamente: nó instável, ponto de sela, que é instável e nó estável.

Os modelos que analisamos são capazes de reproduzir vários comportamentos observados clinicamente e experimentalmente. Na figura (4.1) mostramos três níveis de infecções distintos, onde o sistema imune consegue erradicar o microrganismo invasor. Assim, as trajetórias que iniciam de um estado inicial $(T_i, 0)$ $i = 1, 2, 3$ evoluem para o estado $(0, E^* = s - 1)$. Como vimos na seção anterior, para que $(T_2^*, E_2^*) = (0, s - 1)$ seja estável é necessário que $r/k < s - 1$. Visto que o conjunto de parâmetros utilizado para plotar a figura (4.1) é dado por $(r, k, p, s = 0.5, 1, 0.35, 1.75)$, isto implica que o segundo ponto de equilíbrio é estável, pois $r/k = 0.5 < s - 1 = 0.75$. Numa segunda infecção o sistema imune consegue erradicar os microrganismos com mais rapidez e eficácia (ver figura 4.2).

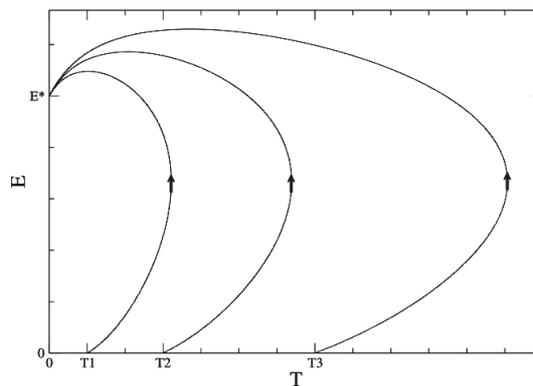


Figura 4.1: Trajetórias no espaço de fases correspondente a três infecções diferentes. Note que o sistema evolui para um mesmo estado estacionário $(0, E^*)$. Valores dos parâmetros usados: $r, k, p, s = 0.5, 1, 0.35, 1.75$ e $\tau_1 = \tau_2 = 0$. Caso 1.

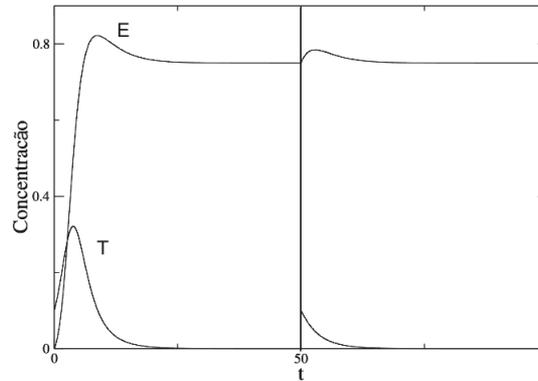


Figura 4.2: Resposta primária e secundária no espaço de fases. Valores de parâmetros utilizados: $r, k, p, s = 0.5, 1, 0.35, 1.75$. Caso 1.

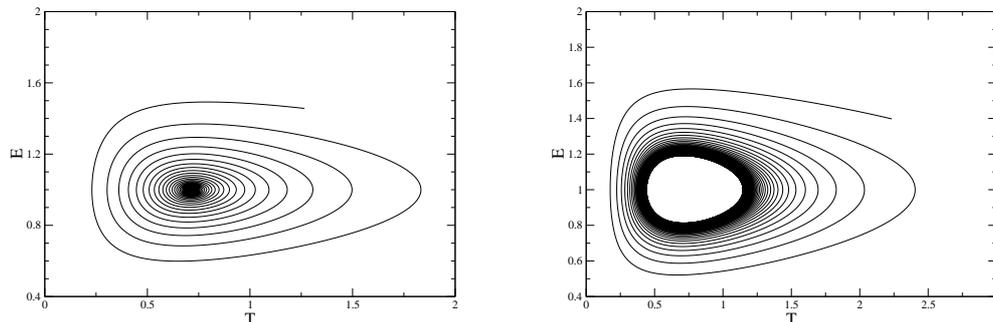


Figura 4.3: Retratos de fases típicos de E versus T para $\tau = 2.6$ (a) e $\tau = 2.8$ (b). Conjunto de parâmetros utilizados: $r, k, p, s = 0.5, 1, 0.35, 1.75$. Caso 2.

Em alguns casos, quando o sistema apresenta uma resposta retardada, o ponto de equilíbrio muda de estabilidade ao aumentarmos o valor do retardo. Nestes casos, existe um valor τ^* , onde acontece uma bifurcação do tipo Hopf, ou seja, o ponto de equilíbrio do sistema deixa de ser estável e passa a apresentar oscilações periódicas revelando um ciclo-limite. Nós computamos os valores do retardo crítico, onde acontece este tipo de bifurcação, usando como auxílio as equações (4.12) e (4.16). Com o conjunto de parâmetros $r, k, p, s = 1, 1, 1.5, 0.75$, o retardo crítico para o caso 1 é dado por

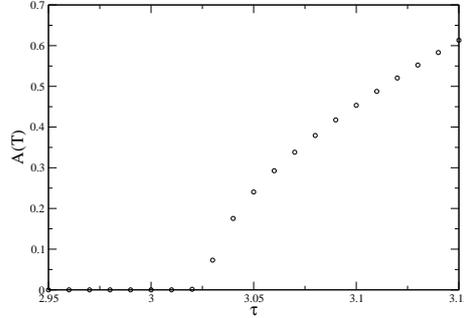


Figura 4.4: Amplitude de oscilação da população T versus o tempo de retardo. Nós podemos observar que abaixo de um valor característico de τ as amplitudes de oscilação são nulas, indicando que nenhuma oscilação está presente neste intervalo. Valores dos parâmetros utilizados: $r, k, p, s = 1, 1, 1.5, 0.75$. Caso 2.

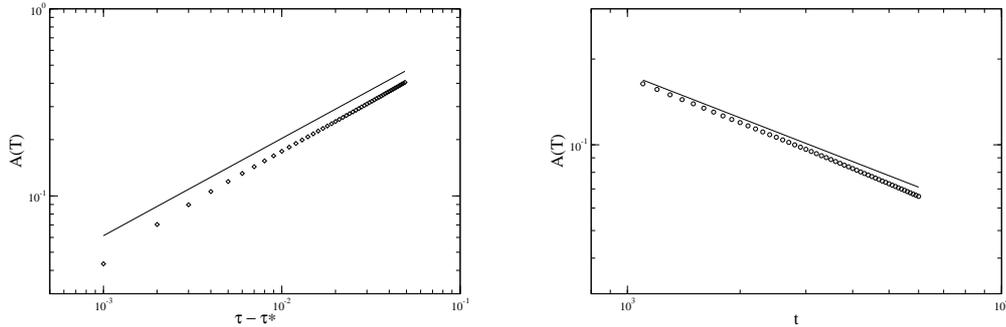


Figura 4.5: a) Comportamento das amplitudes de oscilação na vizinhança do ponto de bifurcação. Os dados sugerem uma lei de potência da forma $A(E) \propto (\tau - \tau^*)^\beta$, com $\beta \cong 1/2$. b) Evolução temporal das amplitudes de oscilação no ponto de bifurcação. Podemos ver que há um amortecimento nas oscilações com o tempo que decai com uma lei de potência descrita por $A(E) \propto t^{-\phi}$, com $\phi \cong 1/2$. Conjunto de parâmetros utilizados: $r, k, p, s = 1, 1, 1.5, 0.75$. Caso 1.

$\tau^* = 2.763$ e para o caso 2 $\tau^* = 3.02$. Na figura (4.3), nós mostramos dois retratos de fases da população de células do sistema imune versus a população de alvos para dois valores de retardos. No caso onde $\tau < \tau^*$, o sistema evolui para o ponto de equilíbrio $(T_3^*, E_3^*) = (0.714, 1)$. Já para $\tau > \tau^*$, observamos um ciclo-limite.

Para comprovarmos o valor do retardo crítico, para o qual acontece a troca de estabilidade, nós computamos as amplitudes de oscilações de T em função de τ (4.4), após um transiente inicial. No ponto crítico, a amplitude de oscilação anula-se com uma lei de potência $A(T) \propto (\tau - \tau^*)^\beta$ (4.5(a)). As oscilações no ponto de bifurcação decaem com $A(T) \propto t^{-\phi}$ (4.5(b)). $\beta = \phi = 1/2$ são os valores estimados para os expoentes críticos.

Com o aumento do retardo vão surgindo padrões de oscilação cada vez mais complicados devido a emergência de uma série de bifurcações. Na figura (4.6), nós computamos uma série de evoluções temporais para a população de células do sistema imune E , mostrando alguns padrões de oscilações. Na (4.7) mostramos um gráfico de E_{max} em função de τ . Não obstante obtermos a dinâmica para um valor de τ consideravelmente grande, só conseguimos observar janelas de comportamento periódico.

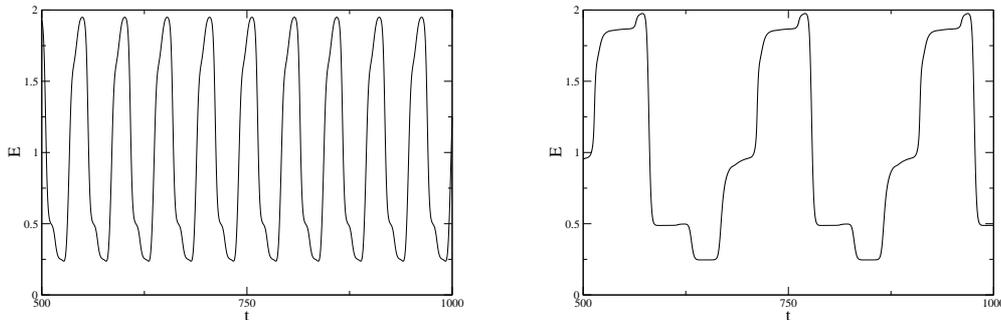


Figura 4.6: Evoluções assintóticas para a população de células do sistema imune E para (a) $\tau = 10$ e (b) $\tau = 50$. Podemos notar que padrões de oscilações complicados surgem, mas nenhum comportamento caótico é observado. Valores dos parâmetros utilizados: $r, k, p, s, b = 1, 1, 1.5, 0.75$. Caso 2.

O tempo de retardo crítico depende exclusivamente dos valores dos parâmetros (r, k, p, s) , conforme a equação (4.12). Variando um dos parâmetros, o valor do retardo

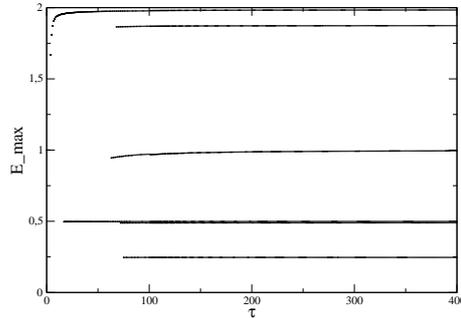


Figura 4.7: Máximos locais de E versus τ . Podemos observar uma série de bifurcações conduzindo à janelas de comportamento periódico. Nenhuma janela de comportamento caótico é observada mesmo para um valor de $\tau = 400$. Valores dos parâmetros utilizados: $r, k, p, s, b = 1, 1, 1.5, 0.75$. Caso 2.

crítico também apresenta um comportamento tipo lei de potência. Na figura (4.8) observamos uma lei de potência $\tau^* \propto r^{-\delta}$, com $\delta = 1$, quando r varia.

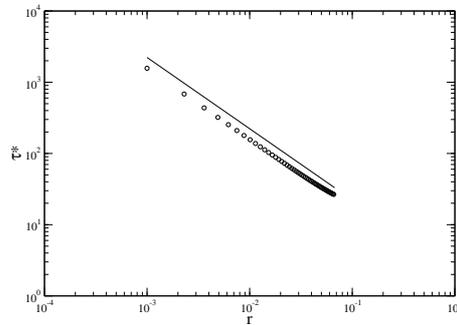


Figura 4.8: Comportamento de τ^* para r variando. Observamos uma lei de potência $\tau^* \propto r^{-\delta}$, com o expoente crítico $\delta = 1$. Valores dos parâmetros utilizados: $k, p, s = 2, 2, 1.25$. Caso 1.

4.3.2 Caso 3

Considere o seguinte conjunto de parâmetros $(r, k, p, s, b) = (3, 2, 2, 1.25, 0.3)$. Este conjunto é utilizado para obter todas as figuras deste terceiro caso. Conforme

vimos, o estado virgem $(0, 0)$ e o estado imune $(0, s - 1 = 0.25)$ são alguns dos pontos de equilíbrio existentes para o sistema (4.4), que são, por sua vez, instáveis. Podemos mostrar que, o único ponto fixo estável é o ponto interior positivo $(0.40933, 1.4386)$. O traço e o determinante da matriz jacobiana (4.17) determinam a estabilidade do ponto fixo. Com o conjunto de parâmetros acima podemos mostrar que $T < 0$, $\Delta > 0$ e $T^2 - 4\Delta < 0$. Assim, o ponto interior positivo é um foco estável. A figura (4.9) mostra um retrato de fases típico onde uma infecção inicial $T(0) = 0.1, E(0) = 0$ evolui para o estado de equilíbrio $(0.40933, 1.4386)$, confirmando a estabilidade deste ponto de equilíbrio.

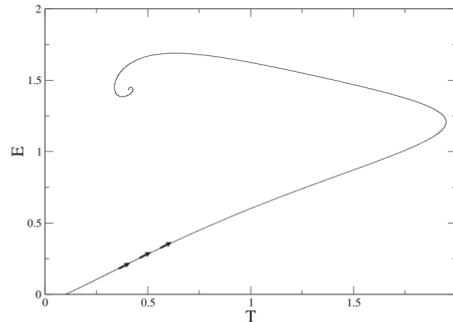


Figura 4.9: Retrato de fases típico, mostrando a evolução de um estado inicial $(0.1, 0)$, que representa uma dada infecção, ao estado de equilíbrio $(0.40933, 1.4386)$. Note que a concentração da população de alvos aumenta até um dado valor, mas é controlada pelo sistema imune, ficando estacionária num estado de doença crônica.

Acima de um determinado valor do retardo, a estabilidade do ponto fixo interior pode mudar, tornando-se instável. Essa troca de estabilidade, porém, só poderá acontecer se estivermos no caso **b** do **teorema 1**. Para que isto aconteça é suficientemente necessário termos pelo menos uma raiz positiva simples em (4.23). Sendo assim, podemos concluir que há a troca de estabilidade, pois ao substituir

$(r, k, p, s, b) = (3, 2, 2, 1.25, 0.3)$ em (4.23) obtemos uma raiz positiva simples. Nós calculamos numericamente o valor para o qual acontece a troca de estabilidade usando como auxílio a equação (4.24), obtendo o valor $\tau^* = 1.0456$ para o retardo crítico. Para $\tau < \tau^*$ o sistema apresenta oscilações amortecidas para o equilíbrio estável, conforme vemos na figura 4.9. Se, por outro lado, tivermos $\tau > \tau^*$, oscilações sustentáveis são observadas. Na figura 4.10 (4.11) nós mostramos trajetórias típicas para a população $T(E)$ para $\tau < \tau^*$ e $\tau > \tau^*$. Estas oscilações periódicas regulares ocasionadas pelo termo de retardo podem ser vantajosas para o sistema imune, desde que o valor da concentração de T tem um valor mínimo neste regime periódico que é menor do que o valor de equilíbrio da solução estacionária, podendo haver uma utilização de outros mecanismos para a eliminação da infecção durante esses períodos de baixas concentrações de T . Encontramos um resultado similar em [16].

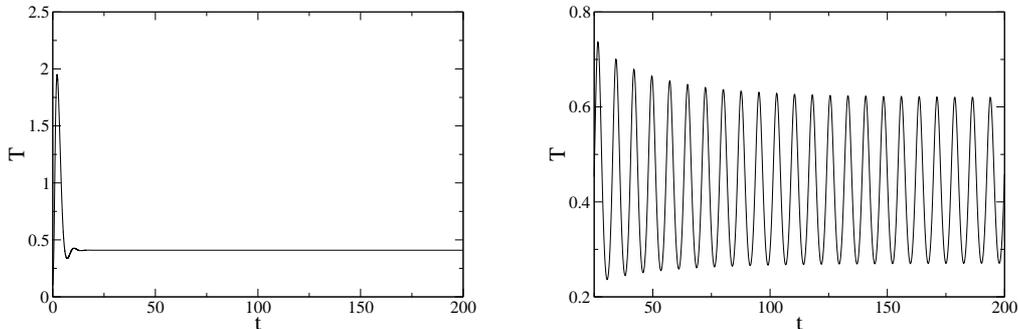


Figura 4.10: Evolução temporal da população alvo para uma resposta instantânea $\tau = 0$ (a) e para uma resposta retardada $\tau = 1.1$ (b). Note que, para um valor de retardo menor que o crítico o sistema evolui para o equilíbrio. Por outro lado, para $\tau > \tau^*$ o retardo controla o amortecimento das oscilações e o sistema evolui para um ciclo limite.

Para comprovar o tempo de retardo crítico para o qual temos uma bifurcação do tipo hopf, nós computamos as amplitudes das oscilações de E em função do tempo

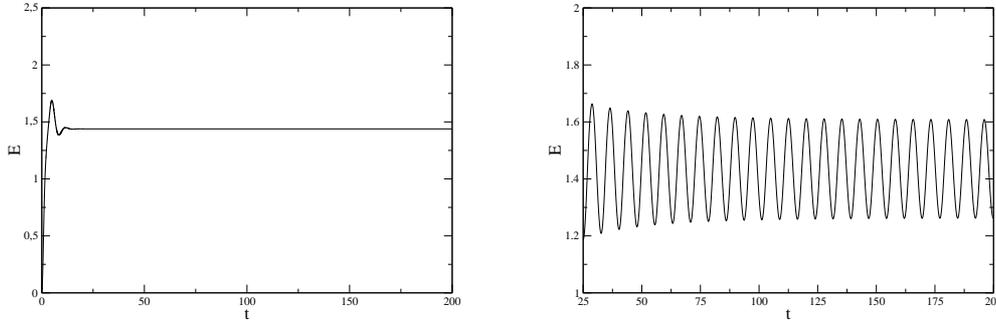


Figura 4.11: Evolução temporal da população de células do sistema imune para uma resposta instantânea $\tau = 0$ (a) e para uma resposta retardada $\tau = 1.1$.

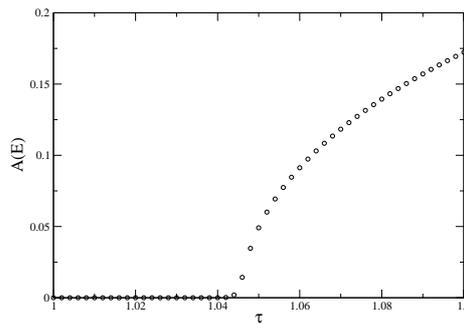


Figura 4.12: Amplitude de oscilação da população E versus o tempo de retardo. Nós podemos observar que abaixo de um valor característico de τ as amplitudes de oscilação são nulas, indicando que nenhuma oscilação está presente neste intervalo. Para um τ dentro do intervalo $[1.044, 1.046]$ acontece uma bifurcação. Acima deste valor de retardo o ponto de equilíbrio deixa de ser estável e o sistema passa a apresentar oscilações periódicas.

de retardo (4.12), após um transiente. No ponto crítico, a amplitude anula-se com uma lei de potência $A(E) \propto (\tau - \tau^*)^\beta$ (4.13(a)). Também computamos o amortecimento das oscilações no ponto de bifurcação que decai com a seguinte lei de potência $A(E) \propto t^{-\phi}$ (4.13(b)). Os valores dos expoentes críticos são estimados como sendo $\beta = \phi = 1/2$.

Conforme o tempo de retardo aumenta, podemos observar que uma sucessão de

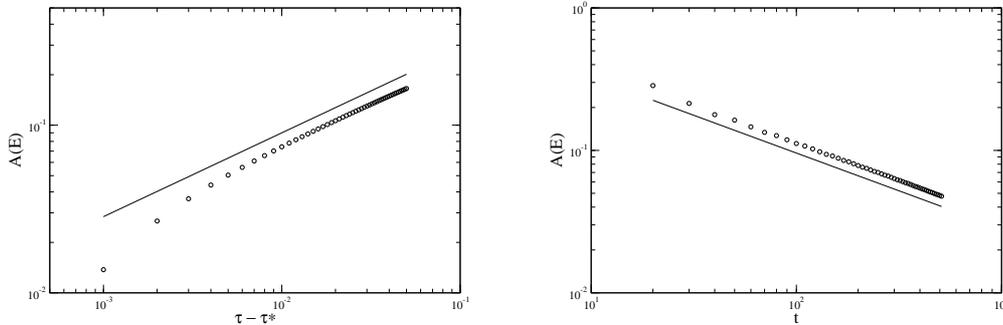


Figura 4.13: a) Comportamento das amplitudes de oscilação na vizinhança do ponto de bifurcação. Os dados sugerem uma lei de potência da forma $A(E) \propto (\tau - \tau^*)^\beta$, com $\beta \cong 1/2$. b) Evolução temporal das amplitudes de oscilação no ponto de bifurcação. Podemos ver que há um amortecimento nas oscilações com o tempo que decai com uma lei de potência descrita por $A(E) \propto t^{-\phi}$, com $\phi \cong 1/2$.

bifurcações emergem, resultando em padrões de oscilações cada vez mais complexos. Na figura (4.14), nós computamos uma série de evoluções temporais para a população de agentes infecciosos T . Para valores do retardo suficientemente grandes observamos uma série de bifurcações dirigindo ao comportamento caótico. A rota para caos pode ser melhor observada através da figura (4.15) onde plotamos T_{max} em função de τ . Na figura (4.16) verificamos, para a mesma seqüência de retardos da figura (4.14), vários retratos de fases mostrando o surgimento do caos.

É importante enfatizar que os resultados obtidos para a população de células do sistema imune é similar aos resultados obtidos para a população alvo. Como exemplo, considere a figura (4.17) onde plotamos E_{max} versus o tempo de retardo. Assim, o comportamento caótico é observado para ambas quantidades presentes no processo em questão, a saber: alvos e células do sistema imune.

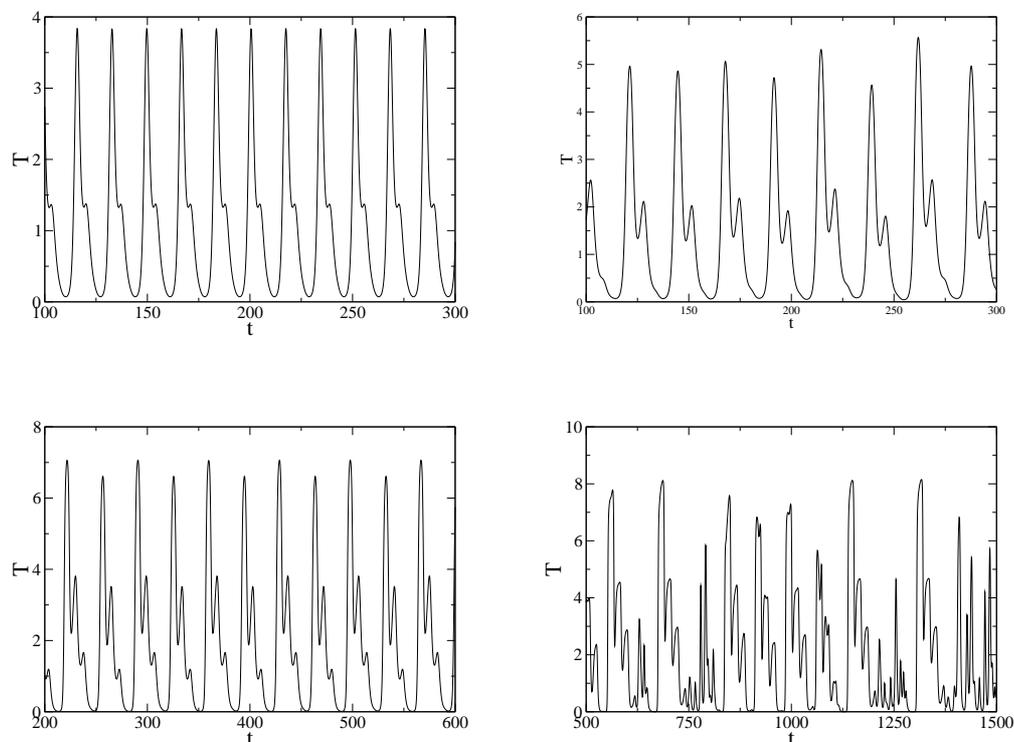


Figura 4.14: Evoluções assintóticas para a população de agentes infecciosos T para (a) $\tau = 3$, (b) $\tau = 4.7$, (c) $\tau = 6$ e (d) $\tau = 16$. Note que, para os três primeiros valores de retardos muitas bifurcações emergem resultando em formas complexas de oscilações, contudo o comportamento caótico é exibido para $\tau = 16$ (d).

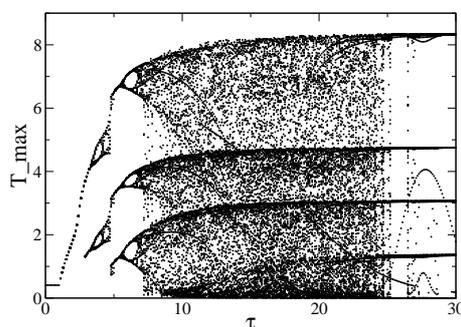


Figura 4.15: Máximos locais de T versus o tempo de retardo. Podemos observar uma sucessão de bifurcações conduzindo ao caos, onde janelas de comportamento caótico são identificadas.

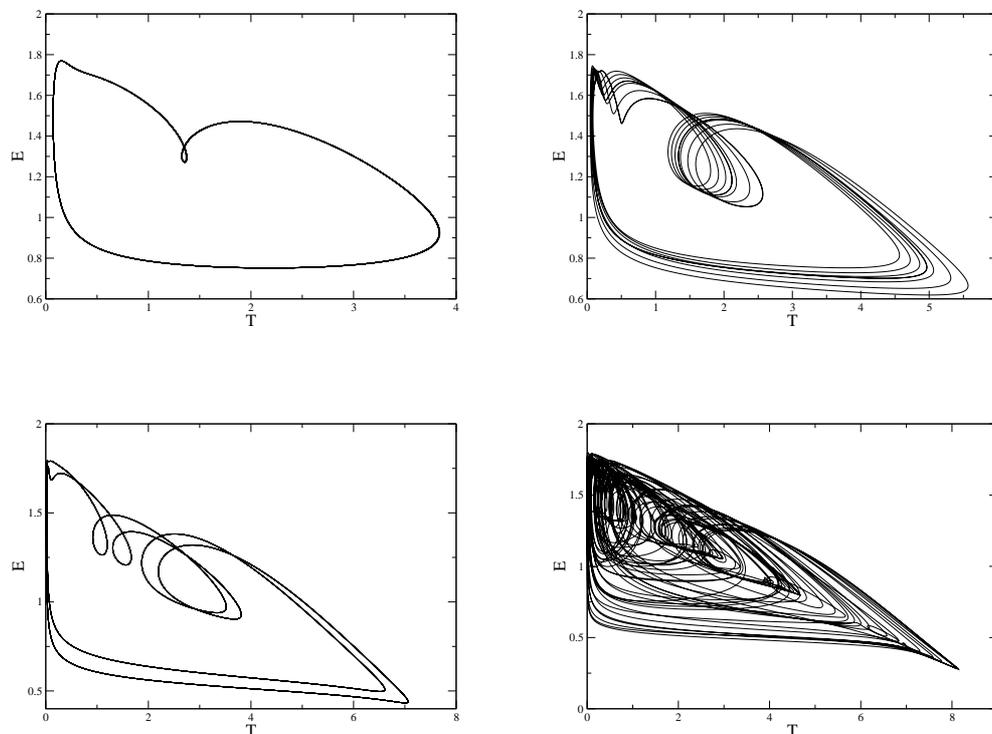


Figura 4.16: Concentração de células do sistema imune versus concentração de alvos. (a) $\tau = 3$, (b) $\tau = 4.7$, (c) $\tau = 6$ e (d) $\tau = 16$.

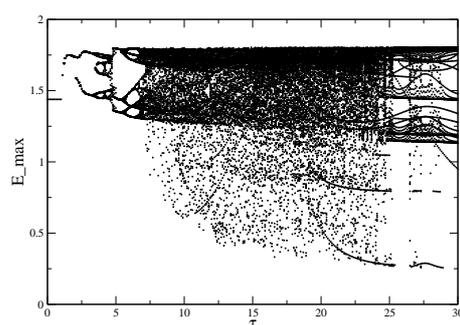


Figura 4.17: Máximos locais de E versus τ . Podemos observar uma série de bifurcações conduzindo ao caos. Podemos identificar janelas de comportamento periódico e caótico em determinados intervalos de τ .

Capítulo 5

Conclusão

Neste trabalho analisamos alguns modelos que consistem na interação do sistema imune, caracterizado por células específicas como: linfócitos T, células NK e outras, com uma população de agentes infecciosos, descritos por um sistema de duas equações diferenciais não-lineares. Apesar da simplicidade dos modelos conseguimos observar diversos fenômenos imunológicos apresentados em muitas doenças, tais como, oscilações periódicas nas concentrações dos organismos envolvidos no processo em questão e a dinâmica caótica, desde que, dados de séries temporais do estado imune apontam um comportamento irregular.

Três casos foram abordados no decorrer deste trabalho. Para cada caso calculamos os pontos de equilíbrio, que são as soluções estacionárias do sistema. Mostramos que o primeiro ponto fixo, a saber, o estado virgem, é sempre instável, pois uma pequena perturbação na condição inicial, dependendo do conjunto de parâmetros tomado, fez o sistema evoluir, ou para um estado onde o sistema imune consegue erradicar a infecção, chamado estado imune, ou para um estado de doença crônica, onde as duas populações coexistem. Verificamos que, com a introdução de mecanismos de retardo

nos modelos, o sistema passou a apresentar oscilações periódicas sustentáveis acima de um dado valor do retardo. Além do mais, nós caracterizamos o comportamento do sistema na vizinhança do ponto de bifurcação obtendo o expoente crítico. No ponto de bifurcação as amplitudes de oscilações decaem com o tempo seguindo uma determinada lei de potência. Conforme o aumento do retardo, observamos que padrões de oscilações cada vez mais complexos surgiram devido a emergência de uma série de bifurcações. Janelas de comportamento periódico foram observadas nos três casos analisados. Porém, o comportamento caótico só foi verificado no terceiro caso. Logo, a introdução do termo referente à capacidade de suporte do sistema no modelo de Mayer foi de suma importância para a obtenção de caos. Uma leve variação na condição inicial acarretou em grandes variações nas soluções assintóticas, indicando uma forte sensibilidade às condições iniciais, que é uma característica fundamental em sistemas caóticos.

Outros modelos podem ser analisados da mesma maneira que fizemos. Parte dos resultados obtidos aqui foram submetidos às revistas: *Chaos, Solitons and Fractals* com o título *Critical bifurcations and chaos in a delayed nonlinear model for the immune response* e a *Brazilian Journal of Physics* com o título *Critical behavior of the delay induced chaos transition in a nonlinear model for the immune response*.

Referências Bibliográficas

- [1] Monteiro, Luiz Henrique Alves. **Sistemas Dinâmicos**. São Paulo: Livraria da física, 2002.
- [2] **Sistemas dinâmicos**. Disponível em:
<www.wikipedia.com.br/Sistemas_dinâmicos_wikipédia.html>. Acesso em: 10 dez. 2008.
- [3] Savi, Marcelo Amorim. **Dinâmica Não-linear e Caos**. Disponível em:
<<http://books.google.com/books?id=A1KIjK9zz0oC&printsec=frontcover&dq=dinamica+nao+linear+e+caos&lr=&hl=pt-BR#PPP1,M1>>. Acesso em: 12 jan. 2009.
- [4] Ott, Edward. **Chaos in Dynamical Systems**. Cambridge: Cambridge University Press, 1993.
- [5] M. A. Savi. **Caos em sistemas mecânicos**. Anais do primeiro congresso de Dinâmica, Controle e Aplicações, vol. 1, 2002, 1-27.
- [6] Oliveira, L. C. B. de, Mendes, E. A. **Exacta**, São Paulo, v. 4, n. especial, p. 99-101, 2006.

-
- [7] Marcelo A. Savi, Tiago R. A. Souza. **Revista Militar de Ciência e tecnologia**, vol.XVI, n.3, pp. 15-26, (1999).
- [8] J. Milton, D. Black. **Chaos** 5 (1995) 8.
- [9] Marc R. Roussel. **Journal of Chemical Physics**, vol. 109, n. 19, 1998.
- [10] Rob J. de Boer, Alan S. Perelson. **J. theor. Biol.**, 190, 201–214, 1998.
- [11] Nowak M.A., May R.M. **Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology**. New York: Oxford University Press, 2000.
- [12] K. Wang, W. Wang, H. Pang, X. Liu. **Physica D** 226, 197 (2007).
- [13] H. Mayer, K.S. Zaenker, U. an der Heiden. **Chaos**, vol.5, n. 1 (1995).
- [14] N. Carlin, E. M. Szanto, W. A. Seale, F. O. Jorge, F. A. Souza, I. H. Bechtold e L. R. Gasques, **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 27, n. 2, p. 225 - 230, (2005).
- [15] N. Burić, M. Mudrinic, N. Vasović. **Chaos, Solitons and Fractals** 12, 483 (2001).
- [16] A.A. Canabarro, I.M. Gléria, M.L. Lyra, **Physica A** 342 (2004) 234–241.
- [17] J. W. Kim, P. A. Robinson, **Physical Review E** 75, 031907 (2007).
- [18] T. D. Frank. R. Friedrich, P. J. Beek, **Physics Letters A** 338, 74–80 (2005).
- [19] P. Celka, **Physica D** 104 (1997) 127–147.
- [20] Yu-Chu Tian, Furong Gao. **Physica D** 117 (1998) 1–12.

-
- [21] Nikola Burić, Dragana Todorović. **Chaos, Solitons and Fractals**, 13, 645–655 (2002).
- [22] T. Hogg and B.A. Huberman, Proceedings of the National Academy of Sciences, 81 (1984).
- [23] A.T. Winfree. **The Geometry of Biological Time**. Nova Iorque: Springer-Verlag, 1980.
- [24] **Variável (Matemática)**. Disponível em:
<[http://pt.wikipedia.org/wiki/Variável_\(matemática\)](http://pt.wikipedia.org/wiki/Variável_(matemática))>. Acesso em: 10 dez. 2008.
- [25] Salvatore, Dominick; Reagle, Derrick. **Theory and Problems of Statistics and Econometrics**. McGRAW-HILL, New York.
- [26] Baker, Gregory L.; Jerry P. Gollub. **Chaotic Dynamics – an introduction**. Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
- [27] Jan Froyland. **Introduction to Chaos and Coherence**. Bristol, Philadelphia and New York: ©Institute Of Physics Publishing, 1992.
- [28] K.L. Cooke, P. van den Driessche, On zeros of some transcendental equations, Funkcial. Ekvac. 29 (1986) 77–90.
- [29] Nicoles, G. **Introduction to nonlinear science**. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
- [30] Bronson, Richard. **Equações Diferenciais**. 2. ed. São Paulo: Makron Books, 1994.
- [31] Facchini, Walter. **Matemática Volume Único**. São Paulo: Saraiva, 1997.

- [32] Teixeira, Deivid Cezario. **Sistemas Dissipativos e Conservativos**. Disponível em: <<http://www.infoescola.com/fisica/sistemas-dissipativos-e-conservativos/>>. Acesso em: 10 dez. 2008.
- [33] Arfken, George B.; Weber, Hans J.. **Mathematical methods for Physicists**. 5 ed. San Diego: Academic Press, 2001.
- [34] **Estabilidade**. Disponível em: <<http://pt.wikipedia.org/wiki/Estabilidade>>. Acesso em: 10 dez. 2008.
- [35] Numerical Recipes Software. **Numerical Recipes In Fortran 77: The Art Of Scientific Computing**. Cambridge: Cambridge University Press, 1986-1992.
- [36] Vilela, Ana Luiza Miranda. **Sistema Imunológico**. Disponível em: <<http://www.afh.bio.br/imune/imune1.asp>>. Acesso em: 09 jan. 2009.
- [37] Sharon, Jacqueline. **Imunologia Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. , 2000.
- [38] Lopes, Sonia. **Bio**, Volume único. São Paulo: Saraiva, 2001.
- [39] Abbas, Abul K.; Lichtman, Andrew H.; Pillai, Shiv. **Imunologia Celular e molecular** [*Cellular and Molecular Immunology, 6th ed.*]. Trad. de Claudia Reali e outros. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- [40] **Vírus**. Disponível em: <<http://www.suapesquisa.com/cienciastecnologia/virus.htm>>. Acesso em: 09 jan. 2009.
- [41] **Vírus**. Disponível em: <<http://pt.wikipedia.org/wiki/Vírus>>. Acesso em: 09 jan. 2009.

[42] Krukemberghe. **Os vírus**.

Disponível em: <<http://www.brasilecola.com/biologia/virus.htm>>. Acesso em: 09 jan. 2009.

[43] Borges, Jerry Carvalho. **Seres diminutos, enorme flagelo**: Colunista explica como os vírus se reproduzem e discute o problema das viroses emergentes. Disponível em: <<http://cienciahoje.uol.com.br/116484>>. Acesso em: 09 jan. 2009.

[44] **Sistema Imunitário**. Disponível em:

<http://pt.wikipedia.org/wiki/Sistema_imunológico>. Acesso em: 09 jan. 2009.

[45] N. Burić e N. Vasović. **Chaos, Solitons and Fractals** **13**, 1771 (2002).

[46] Wodarz, Dominik. **Journal of General Virology**, n. 84, p. 1743-1750, (2003).