

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA  
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM FÍSICA

MARGARETE APARECIDA DOS SANTOS

MODELO DINÂMICO REGULATÓRIO DE GLICOSE-INSULINA E ROBUSTEZ SOB A  
AÇÃO DE PERTURBAÇÕES EXTERNAS

PONTA GROSSA  
2023

MARGARETE APARECIDA DOS SANTOS

MODELO DINÂMICO REGULATÓRIO DE GLICOSE-INSULINA E ROBUSTEZ SOB A  
AÇÃO DE PERTURBAÇÕES EXTERNAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências,  
área de concentração Física Teórica, da Universidade Estadual  
de Ponta Grossa, como requisito para obtenção do grau de  
Doutora em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. José Danilo Szezech Junior.

PONTA GROSSA  
2023

Santos, Margarete Aparecida dos  
S237      Modelo dinâmico regulatório de glicose-insulina e robustez sob a ação de  
perturbações externas / Margarete Aparecida dos Santos, Ponta Grossa, 2023,  
76 f.

Tese (Doutorado em Ciências - Área de Concentração: Física), Universidade  
Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. José Danilo Szezech Junior.

1. Modelo glicose-insulina. 2. Caos. 3. Comportamento dinâmico. I. Szezech  
Junior, José Danilo. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa, Física. III.T.

CDD: 530,1

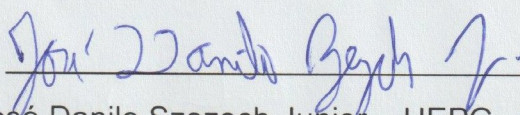
## TERMO DE APROVAÇÃO

MARGARETE APARECIDA DOS SANTOS

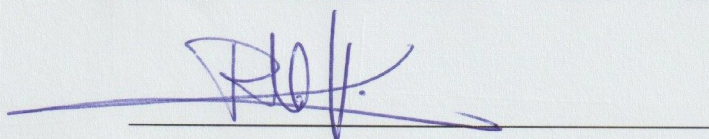
### MODELO DINÂMICO REGULATÓRIO DE GLICOSE-INSULINA E ROBUSTEZ SOB A AÇÃO DE PERTURBAÇÕES EXTERNAS

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Ciências, no Programa de Pós-Graduação em Ciências, Área de Concentração Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora:

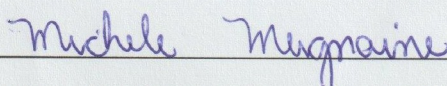
Orientador



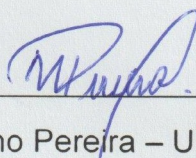
Dr. José Danilo Szezech Junior – UEPG – Presidente



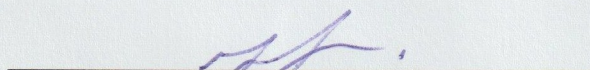
Dr. Ricardo Luiz Viana – UFPR – Titular



Dra. Michele Mugnaine – USP/SP – Titular



Dr. Marciano Pereira – UEPG – Titular



Dr. Jocemar de Quadros Chagas – UEPG – Titular

Ponta Grossa, 28 de abril de 2023.

*Em 2021, 3,5 milhões de pessoas morreram por Covid-19 (OMS) e no mesmo ano a Diabetes matou 6,7 milhões de pessoas (Atlas de Diabetes da IDF).*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao prof. Dr. José Danilo Szezech Jr. pela paciência e amizade, e por toda a valiosa orientação no desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas da sala 105 por todo o suporte a ajuda recebida e particularmente aos professores Dr. Antonio Marcos Batista (UEPG), Dr. José Trobia (UEPG), Dr. Iberê L. Caldas (IFUSP), Dra. Kelly C. Iarosz (FATEB), Dr. Leandro da S. Pereira (UTFPR), Dr. Paulo R. Protachevicz (IFUSP), Dr. Rafael R. Borges(UTFPR) e Dr. Silvio L.T. de Souza (UFSJ).

À Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela oportunidade e estrutura cedida para os estudos e em especial aos professores do Departamento de Matemática e Estatística por terem concedido minha liberação e por estarem cobrindo minha ausência da sala de aula.

Ao Programa de Pós-Graduação de Ciências/Física da Universidade Estadual de Ponta Grossa pela oportunidade e pela infraestrutura disponibilizada.

*"Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado, com certeza vai mais longe. "*  
*(Clarice Lispector)*

## RESUMO

O distúrbio metabólico Diabetes Mellitus é caracterizado por altas taxas de glicose na corrente sanguínea e a busca de compreender como a interação glicose insulina acontece, o artigo de Shabestari e colaboradores (SHABESTARI et al., 2018) propôs um modelo matemático não linear baseado em um modelo predador-presa com funções cúbicas adicionadas, constituindo um sistema dinâmico não-linear de dinâmica caótica, constatada pelos valores calculados dos expoentes de Lyapunov. A dinâmica caótica é analisada através do diagrama de bifurcação e o diagrama dos expoentes de Lyapunov em um determinado intervalo de parâmetros do modelo, sendo os principais  $a_1$ ,  $a_7$ ,  $a_8$  e  $a_{15}$  que representam, nessa ordem, hipoglicemia, hiperinsulinemia, Diabetes tipo 1 e Diabetes tipo 2. Outras análises realizadas foram: cálculo de Boxplot, para comparação de dados reais com dados do modelo matemático; diagramas de espaço de parâmetros, para caracterizar o comportamento dinâmico do modelo; perturbações paramétricas, para estudar o efeito nas mudanças dinâmicas do modelo; diagramas de Bacia de atração sem e com perturbação paramétrica, para estudo dos limites das bacias e o cálculo do expoente de incerteza, para fronteira com estrutura fractal. Verificou-se que o comportamento caótico foi suprimido para diferentes amplitudes e frequências da perturbação. Nas simulações, descobriu-se bacias de atração cujas fronteiras possuem estruturas fractais no sistema glicose-insulina sob perturbações paramétricas.

**Palavras-chave:** modelo glicose-insulina; caos; comportamento dinâmico.



## ABSTRACT

The metabolic disorder Diabetes Mellitus is characterized by high levels of glucose in the bloodstream and in the quest to understand how the glucose-insulin interaction happens, the article by Shabestari and collaborators (SHABESTARI et al., 2018) proposed a non-linear mathematical model based on a predator-prey model with cubic functions added, constituting a non-linear dynamic system of chaotic dynamics, verified by the calculated values of the Lyapunov exponents. The chaotic dynamics is analyzed through the bifurcation diagram and the diagram of the Lyapunov exponents in a certain range of model parameters, the main ones being  $a_1$ ,  $a_7$ ,  $a_8$  e  $a_{15}$  that represent, in that order, hypoglycemia, hyperinsulinemia, Type 1 Diabetes and Type 2 Diabetes. Other analyzes performed were: Boxplot calculation to compare real data with data from the mathematical model; parameter space diagrams to characterize the dynamic behavior of the model; parametric perturbations to study the effect on dynamic changes in the model; attraction basin diagrams with and without parametric perturbations for the study of basin boundaries and calculation of the uncertainty exponent for boundary with fractal structure. It was verified that the chaotic behavior was suppressed for different amplitudes and frequencies of the perturbation. In the simulations, basins of attraction were discovered whose boundaries have fractal structures in the glucose-insulin system under parametric perturbations.

**Key-words:** glucose-insulin model; chaos; dynamical behaviour.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Insulina desencadeia células para absorver glicose da corrente sanguínea e convertê-la em energia.....	14
Figura 02 – Fisiologia das Ilhotas de Langerhans.....	15
Figura 03 – Trajetória no espaço de fase (linha grossa). A trajetória descrita pelo movimento de uma partícula no espaço de fase pode ser construída a partir das respectivas projeções dos gráficos $x(t)$ e $v(t)$ . A direção do tempo é representada pela seta na trajetória.....	22
Figura 04 – $x^*$ é assintoticamente estável se $x^*$ estiver atraindo e for Lyapunov estável.....	24
Figura 05 – Evolução temporal de uma esfera bidimensional de condições iniciais.....	27
Figura 06 – Diagrama de bifurcação para $a_1 \in [2,2; 3,1]$ e valores máximos de $h_t$ ( $H_{MAX}$ ).....	29
Figura 07 – Recorte: Diagrama de bifurcação para $a_1 \in [2,25; 2,3]$ e valores máximos de $h_t$ ( $H_{MAX}$ ).....	29
Figura 08 – Recorte: Diagrama de bifurcação para $a_1 \in [2,3; 2,35]$ e valores máximos de $h_t$ ( $H_{MAX}$ ).....	30
Figura 09 – Expoentes de Lyapunov para $a_1 \in [2,2; 3,1]$ , sendo $\lambda_1$ o traçado em preto, $\lambda_2$ em vermelho e $\lambda_3$ em verde.....	30
Figura 10 – Estrutura básica do Boxplot exibindo a caixa, mediana e as hastes, uma acima da caixa e outra abaixo da caixa.....	32
Figura 11 – Elementos Boxplot.....	32
Figura 12 – <i>Outliers</i> , pontos vermelhos.....	33
Figura 13 – Maior expoente de Lyapunov no espaço de parâmetros do mapa de Hénon. A escala de cores foi definida de modo a contrastar as regiões periódicas ( $\lambda_1 < 0$ ) e caóticas ( $\lambda_1 > 0$ ).....	35
Figura 14 – Bacia de atração de fronteira suave do mapa de Hénon ( $x_{t+1} = 1 + \alpha x_t^2 + y_t$ e $y_{t+1} = \beta x_t$ ) e as condições iniciais na região preta são atraídas para o atrator de período 2, dado pelos dois pontos vermelhos, enquanto que na região branca as condições iniciais crescem de forma ilimitada. Os parâmetros utilizados foram $\alpha = 1,28$ e $\beta = -0,3$ .....	37
Figura 15 – Plotada novamente a bacia de atração do mapa de Hénon, ( $x_{t+1} = 1 + \alpha x_t^2 + y_t$ e $y_{t+1} = \beta x_t$ ), porém utilizando valores de parâmetros para os quais a fronteira da bacia possui estrutura fractal. Os parâmetros utilizados foram $\alpha = 1,4$ e $\beta = -0,3$ .....	38
Figura 16 – Evolução de algumas etapas para a obtenção de uma Curva de Koch.....	41
Figura 17 – Evolução de algumas etapas para a obtenção de um Triângulo de Sierpinski.....	42
Figura 18 – Representação esquemática do modelo glicose-insulina – cor verde $h$ , cor azul $g$ e a rosa células beta $\beta$ . As linhas sólidas e tracejadas correspondem aos termos positivo e negativo, respectivamente.....	46
Figura 19 – (a) Diagrama de bifurcação, (b) Expoentes de Lyapunov para $a_7 \in [1,4; 2]$ , em que as três cores representam os três expoentes.....	51
Figura 20 – Boxplot para o modelo de glicose-insulina (2.4) M e dados experimentais dos 1 a 21 pacientes.....	53
Figura 21 – Boxplot para o modelo de glicose-insulina (2.4) M e dados experimentais dos 22 a 46 pacientes.....	53
Figura 22 – Boxplot para o modelo de glicose-insulina (2.4) M e dados experimentais dos 47 a 70 pacientes.....	54

Figura 23 – Espaço de parâmetro $a_{15} \times a_8$ , mostrando atratores periódicos (preto), atratores caóticos (branco), bifurcações (azul), pontos de equilíbrio (verde) e pontos divergentes (vermelho).....	55
Figura 24 – Ampliação (retângulo amarelo na Figura 23) mostrando atratores periódicos (preto), atratores caóticos (branco), bifurcações (azul), pontos de equilíbrio (verde) e pontos divergentes (vermelho), onde a linha tracejada dourada é dada por $a_{15} = 0,32 - 0,0 a_8 - 0,03 a_8^2$ (3.3).....	55
Figura 25 – Espaço de parâmetros $a_1 \times a_7$ . Considerou-se $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ .....	56
Figura 26 – Ampliação (retângulo amarelo na Figura 25), onde a linha tracejada dourada é dada por $a_1 = 0,17 + 1,30 a_7 - 0,10 a_7^2$ (3.4). Considerou-se $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ .....	56
Figura 27 – (a) Espaço de parâmetros $a_7 \times a_8$ e (b) ampliação (retângulo amarelo no painel (a)) mostrando atratores periódicos (preto), atratores caóticos (branco), bifurcações (azul) e pontos divergentes (vermelho), onde a cruz vermelha indica o valor mais alto do expoente de Lyapunov.....	57
Figura 28 – $h_{max} \times \eta$ ao aplicar uma perturbação paramétrica em $a_1$ para $\Omega = 3$ . Considerou-se $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ , $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ , de acordo com a cruz vermelha indicada na Figura 27(b).....	60
Figura 29 – $h_{max} \times \eta$ ao aplicar uma perturbação paramétrica em $a_7$ para $\Omega = 1,6$ . Considerou-se $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ , $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ , de acordo com a cruz vermelha indicada na Figura 27(b).....	61
Figura 30 – $h_{max} \times \eta$ ao aplicar uma perturbação paramétrica em $a_8$ para $\Omega = 4,1$ . Considerou-se $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ , $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ , de acordo com a cruz vermelha indicada na Figura 27(b).....	61
Figura 31 – $h_{max} \times \eta$ ao aplicar uma perturbação paramétrica em $a_{15}$ para $\Omega = 1$ . Considerou-se $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ , $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ , de acordo com a cruz vermelha indicada na Figura 27(b).....	62
Figura 32 – Atrator caótico para o valor de $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ , $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ .....	62
Figura 33 – Série temporal com $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ , $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ : (a) Para o tempo $t$ e insulina $h$ ; (b) Para o tempo $t$ e glicose $g$ e (c) Para o tempo $t$ e densidade populacional de células $\beta$ . ....	63
Figura 34 – Oscilação periódica com órbita de período 3 para o valor de $\eta = 0,13$ , $\Omega = 3,0$ em $a_{15}$ , com $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ , $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ . ....	64
Figura 35 – Série temporal $t \times h$ com a perturbação em $a_{15}$ , $\eta = 0,13$ e $\Omega = 3,0$ , com $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ , $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ , e órbita de período 3.....	65
Figura 36 – Oscilação periódica com órbita de período 6 para o valor de $\eta = 0,184$ , $\Omega = 1,6$ em $a_7$ , com $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ , $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ .....	65
Figura 37 – Série temporal $t \times h$ com a perturbação em $a_7$ , $\eta = 0,184$ e $\Omega = 1,6$ , com $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ , $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ , e órbita de período 6.....	66
Figura 38 – Oscilação periódica com órbita de período 5 para o valor de $\eta = 0,27$ , $\Omega = 4,1$ em $a_8$ , com $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ , $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ .....	66
Figura 39 – Série temporal $t \times h$ com a perturbação em $a_8$ , $\eta = 0,27$ e $\Omega = 4,1$ , com $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ , $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ , e órbita de período 5.....	67
Figura 40 – Oscilação periódica com órbita de período 8 para o valor de $\eta = 0,2$ , $\Omega = 1,0$ em $a_{15}$ , com $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ , $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ .....	67
Figura 41 – Série temporal $t \times h$ com a perturbação em $a_{15}$ , $\eta = 0,2$ e $\Omega = 1,0$ , com $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ , $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ , e órbita de período 8.....	68
Figura 42 – Bacia de atração $h_{(0)} \times g_{(0)}$ para o modelo caótico de glicose-insulina sem perturbação paramétrica. Foram usados $\beta_{(0)} = 1,03$ , $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ ,	

	$a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ . As trajetórias podem ser assintóticas a atratores caóticos (branco) ou um atrator no infinito (vermelho).....	69
Figura 43 –	Bacia de atração $h_{(0)} \times g_{(0)}$ para o modelo caótico de glicose-insulina, em que considerou-se uma perturbação com $\eta = 0,18$ e $\Omega = 1,6$ no parâmetro $a_7$ . Foram usados $\beta_{(0)} = 1,03$ , $a_1 = 2,04$ , $a_7 = 2,01$ , $a_8 = 1,15$ e $a_{15} = 0,24$ . As trajetórias podem ser assintóticas a atratores periódicos (preto) ou um atrator no infinito (vermelho).....	69
Figura 44 –	Fração das trajetórias $f(\varepsilon)$ em função da incerteza $\varepsilon$ para a bacia de atração mostrada na Figura 43 (quadrado verde).....	70

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Alguns marcos históricos da Insulina.....	16
Tabela 2 – Tipos básicos de caos, fenômenos e conjuntos relacionados.....	26
Tabela 3 – Comparação de objetos tradicionais e fractais. $P(\varepsilon)$ e $S(\varepsilon)$ denotam o perímetro e a área de superfície observada com precisão $\varepsilon$ , respectivamente.....	39
Tabela 4 – Alguns processos naturais com seus respectivos valores aproximados de suas dimensões fractais.....	43
Tabela 5 – Descrição dos parâmetros e valores de $a_n$ . .....	48
Tabela 6 – Valores utilizados em $h_{max}$ versus $\eta$ ao aplicar (3.6).....	50

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
1.1 Glicose, Insulina e Diabetes.....	13
1.2 Problema.....	17
1.3 Objetivo Geral.....	18
1.3.1 Objetivos específicos.....	18
1.4 Organização.....	19
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>20</b>
2.1 Sistema Dinâmico Não-Linear.....	21
2.2 Dinâmica Caótica.....	25
2.2.1 Expoentes de Lyapunov.....	26
2.2.2 Diagrama de Bifurcação.....	28
2.3 Diagrama de Caixa: Boxplot.....	31
2.4 Modelo Matemático no Espaço de Parâmetros.....	34
2.5 Perturbação Paramétrica.....	35
2.5.1 Estrutura <i>Shrimp</i> .....	35
2.6 Bacia de Atração.....	36
2.6.1 Fractal.....	38
2.7 Expoente de Incerteza.....	43
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>45</b>
3.1 Ferramentas Computacionais.....	45
3.2 Ferramentas Teóricas.....	45
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>51</b>
4.1 Diagrama de Bifurcação e Expoentes de Lyapunov.....	51
4.2 Boxplot.....	52
4.3 Espaços de Parâmetros.....	54
4.3.1 Estruturas <i>Shrimps</i> : uso da Perturbação Paramétrica.....	58
4.4 Mudanças na Bacia de Atração.....	68
<b>5 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS.....</b>	<b>71</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>73</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Física Teórica tem no seu centro de ação o entendimento e elaboração de modelos dos fenômenos físicos, baseados em padrões científicos na física matemática e sistemas complexos, física clássica e física quântica, física atômica e molecular, física de fluidos e plasmas, física da matéria condensada, física estatística e ótica (CBPF, 2022). Dessa forma se pode observar que a Física Teórica é de grande importância para os processos de inovação da ciência e para o desenvolvimento tecnológico.

Vários experimentos com enorme relevância de utilidade tecnológica são fundamentados em modelos físicos antecipados por pesquisadores que trabalham nas áreas já citadas. A pesquisa em Física Teórica é um trabalho de pesquisa validado por diversas regiões do mundo, inclusive por países desenvolvidos, como prioritária para o desenvolvimento da ciência (CBPF, 2022).

A utilização de simulações computacionais é amplamente usada na pesquisa em Física Teórica, pois normalmente envolve tópicos que trazem cálculos complexos que são inviáveis de serem realizados analiticamente. Por esse motivo que o presente trabalho faz parte dessa área de pesquisa, pois trabalhou com um modelo matemático complexo na sua resolução e que representa uma condição real que precisa de muito estudo para a compreensão de como atingir melhorias no tratamento dessa condição, a Diabetes. A seguir, uma introdução da questão abordada pelo trabalho, contando com a apresentação de material não comumente conhecido por pesquisadores que não sejam da área da saúde.

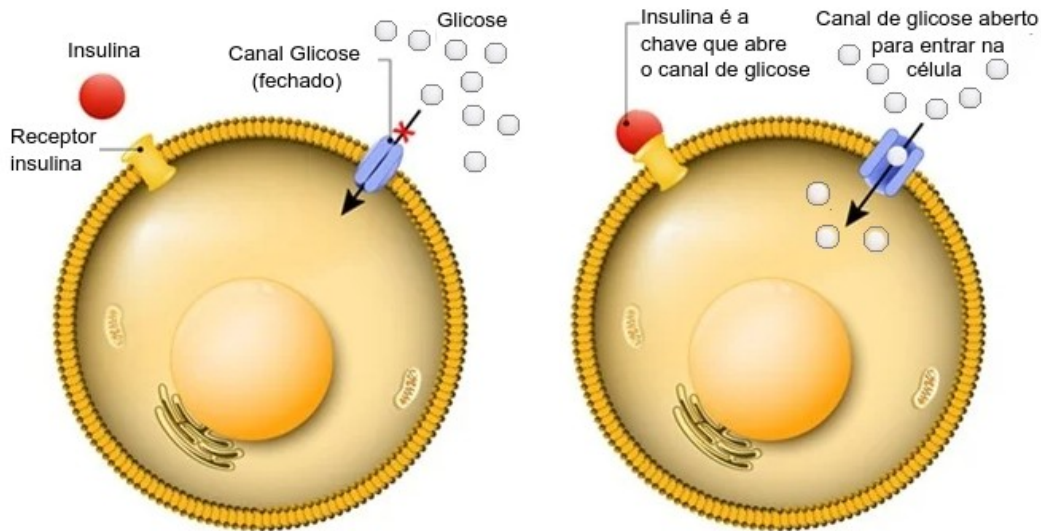
### 1.1 Glicose, Insulina e Diabetes

Imaginando a possibilidade de sermos uma máquina, o carboidrato seria nosso combustível. Para tanto, a base de nossa alimentação deve ser constituída de carboidratos, que são compostos basicamente por açúcares, cereais, tubérculos, raízes e leguminosas (NASCIMENTO, 2022). O carboidrato é mais conhecido como sendo glicose ou açúcar. A forma de levar essa glicose para nosso organismo é através da insulina, que desencadeia células para absorver a glicose da corrente sanguínea e convertê-la em energia (IDF, 2019) (Figura 1).

Para chegarmos na descoberta da insulina foi necessário muito estudo. Em 1869 um estudante de medicina chamado Paul Langerhans observou em microscópio que o pâncreas

possui dois sistemas de células, um desses sistemas era totalmente desconhecido e ele chamou esse grupo de células de ilhotas de Langerhans (BLISS, 2012) (Figura 2).

Figura 1 – Insulina desencadeia células para absorver glicose da corrente sanguínea e convertê-la em energia.



Fonte: Adaptado (MANDAL, 2019)

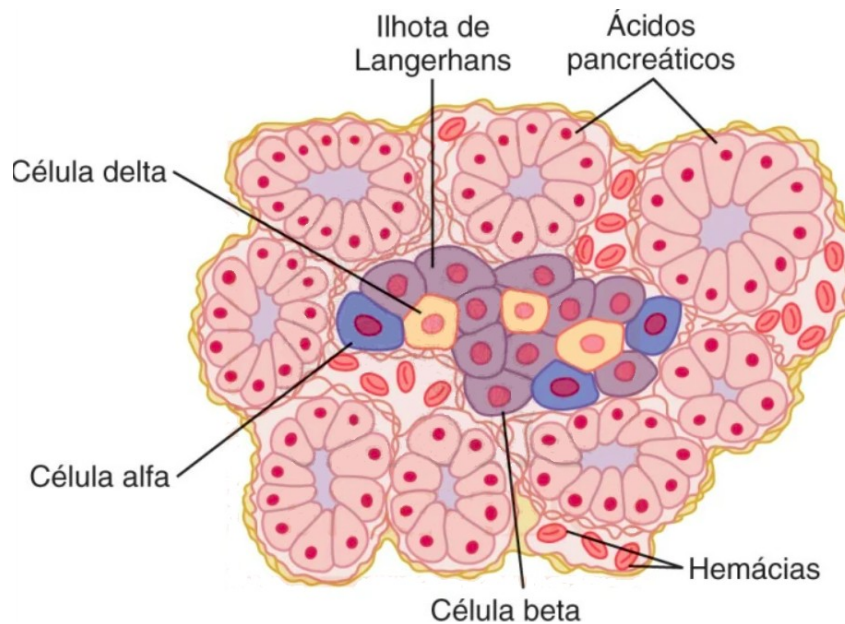
Os cientistas começaram a suspeitar que esse sistema de células desconhecido poderia liberar internamente no organismo alguma substância ainda não conhecida.

Em 1899 os alemães Oskar Minkowski e Joseph von Mering atestaram que a remoção do pâncreas de cães levava-os ao óbito, por desenvolverem Diabetes. Usando essa descoberta dos alemães, os cientistas começaram a investigar como o pâncreas realizava a ação de controle da glicose (BLISS, 2012)

Georg Ludwig Zuelzer em 1900 foi o primeiro a obter um extrato pancreático de bezerros que resultou em diminuição da glicosúria (glicose na urina) em coelhos e depois em cães pancreatectomizados (remoção do pâncreas). Em 1906 ele fez o mesmo experimento em um paciente de 50 anos em coma devido ao Diabetes e o paciente acordou do coma, porém com o fim do extrato o paciente voltou ao estado de coma e veio a falecer em pouco tempo. O trabalho de Zuelzer foi muito criticado e deixado de lado para que métodos melhores fossem encontrados (BLISS, 2012).



Figura 2 – Fisiologia das Ilhotas de Langerhans.



Fonte: Adaptado (GUYTON; HALL, 2012).

Com esse conhecimento, vários cientistas realizaram testes em animais administrando um extrato pancreático que era feito das mais variadas formas possíveis, mas um novo e revolucionário método desenvolvido consistia em extrair a secreção interna pancreática de cães e em 1922 foi realizado o primeiro teste em humanos, mais especificamente em Leonard Thompson, que tinha 13 anos e foi um sucesso (BLISS, 2012).

Os estudos foram realizados no laboratório de fisiologia da Universidade de Toronto e os ganhadores do Nobel de Fisiologia ou Medicina foram Frederick Banting e o Prof. J.J.R. Macleod (BLISS, 2012). Quando foram escrever um documento que resumia todo o trabalho realizado, nele aparece escrito o seguinte texto: "*this extract which we propose to call insulin*", ou seja, o nome dado a secreção interna pancreática foi insulina (BLISS, 2012). Em 1978 a primeira insulina humana foi produzida por “combinação de cadeias”, dita insulina recombinante (WALSH, 2005).

Tabela 1 – Alguns marcos históricos da Insulina.

1921	Extratos pancreáticos diminuem níveis de glicose no sangue em cães diabéticos experimentais (Banting, Best e MacLeod).
1922	Leonard Thompson usa insulina pela primeira vez.
1925	Definição da primeira unidade internacional de insulina, 1 un. = 0,125 mg de material padrão. As insulinas U40/80 foram lançadas no mercado.
1936	Adição de zinco na insulina de protamina (PZI) para prolongar a duração da ação do hormônio (Scott, Fisher e Hagedorn).
1951	Insulina lenta é desenvolvida (Novo Company, Hallas-Moller).
1955	Delineamento da estrutura da insulina (Sanger e colaboradores).
1967	Descoberta da pró-insulina (Steiner)
1972	Primeiro transplante de pâncreas (Kelly, Lillehei e colaboradores). A insulina U100 é introduzida no mercado.
1977	Clonagem do gene da insulina (Ullrich, Rutter, Goodman e outros).
1978	Introdução da insulina de porco purificada de “pico único” (Lilly Company).
1982	Lançamento no mercado da insulina humana recombinante (Lilly Company). Popularização da caneta de insulina.
1990	Introdução do análogo de insulina de ação rápida – insulina lispro (Humalog)
1996	Introdução do análogo de insulina de ação prolongada – insulina glargina
2001	(Lantus, Aventis Company).

Fonte: Adaptado (KHAN et al., 2009)

Apesar de ganharem os louros pela descoberta, outro grupo de cientistas alegou ter feito a descoberta anteriormente ao grupo de Toronto e o líder do grupo era o Dr. John R Murlin. Associados a ele na pesquisa em Rochester eram Harry D. Clough, Arthur M. Stokes, C. B. F. Gibbs e Clyde C. Sutter. Murlin solicitou patente sobre a sua substância antidiabética pancreática em julho de 1923 e em 1925 foi concedida a patente como “descoberta”, ou seja, ninguém recebeu os créditos (BLISS, 2012).

Todo esse trabalho de pesquisa realizado ajudou, e muito, pessoas com o distúrbio metabólico Diabetes Mellitus, mais popularmente conhecido como Diabetes, que é um dos distúrbios mais comuns nos tempos atuais. No ano de 2021, a população adulta no mundo com Diabetes foi estimada em 537 milhões (20 – 79 anos), isto representa uma entre dez pessoas da população adulta (IDF, 2021). Somente no Brasil a porcentagem de adultos com Diabetes corresponde a 8,8% da população nacional, gerando um custo de cerca de 2.728,50 USD por diabético (IDF, 2021), mas o maior custo recai sobre o paciente e seus familiares, porque devido as complicações que esta doença pode causar como, por exemplo, doença cardiovascular, insuficiência renal crônica e amputações, a expectativa de vida é reduzida de 5 a 15 anos para o diabético (BRASIL. Ministério da Saúde, 2006).

A Diabetes é caracterizada por altas taxas de glicose na corrente sanguínea e o corpo não consegue controlar de forma eficaz a insulina que produz (BRASIL. Ministério da Saúde,

2006). A insulina desencadeia células para absorver glicose da corrente sanguínea e convertê-la em energia (IDF, 2019). Em alguns casos, o sistema imunológico destrói as células  $\beta$  que produzem a insulina e o paciente necessita fazer uso da administração de insulina, sendo denominada a doença de Diabetes tipo 1 (BRASIL. Ministério da Saúde, 2019). Quando o paciente desenvolve resistência à insulina produzida, o quadro de Diabetes apresentado é do tipo 2 (BRASIL. Ministério da Saúde, 2019). Tem-se ainda a Diabetes Gestacional que pode surgir durante a gravidez, pois a placenta produz hormônios hiperglicemiantes e enzimas placentárias que deterioram a insulina, essa condição pode ser revertida após o parto (BRASIL. Ministério da Saúde, 2019).

A busca por compreender como a interação entre a glicose e a insulina acontece e quais fatores podem afetar o surgimento da Diabetes, desempenham um papel fundamental em avanços nas questões de saúde e economia no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes. Apesar de haver pesquisas experimentais nesta questão, ainda há uma carência de compreensão de como o mecanismo da interação entre a glicose e a insulina funciona. As tentativas realizadas em física teórica utilizaram-se de modelos matemáticos, como os apresentados a seguir.

## 1.2 Problema

Mesmo modelos matemáticos de equações diferenciais lineares (ACKERMAN; ROSEVEAR; MCGUCKIN, 1964), modelo de equações diferenciais lineares com inclusão de células  $\beta$  (BAJAJ et al., 1987), modelos de predador e presa (ELSADANY; ELABBASY; AGIZA, 2012), não descrevem corretamente o caso anormal da interação glicose-insulina. Mais recentemente, Shabestari e colaboradores propuseram um modelo para o sistema glicose-insulina. Este sistema é baseado em um modelo predador-presa e considera as interações entre glicose, insulina e células  $\beta$  (SHABESTARI et al., 2018). O modelo exibe uma rota para o caos por meio de bifurcações de duplicação de período.

O caos, ou seja, a sensibilidade às condições iniciais, foi encontrado em um grande número de sistemas naturais e artificiais. É um comportamento dinâmico comum que aparece também em sistemas biológicos, como reações enzimáticas (OLSEN; DEGN, 1977), biodiversidade do plâncton (HUISMAN; WEISSING, 1999), sistema imunológico (MENDONÇA; GLERIA; LYRA, 2019) e redes neuronais (LAMEU et al., 2016), (FERRARI et al., 2018). Dados experimentais para valores de glicose e insulina de pacientes individuais, obtidos por Kroll, mostraram evidências de um processo caótico (KROLL, 1999).

O comportamento caótico nos perfis de glicose também foi observado em condições anormais, como doenças (GINOUX et al., 2018). Em Frandes foi relatado que a análise de características caóticas na dinâmica da glicose pode levar a uma compreensão do Diabetes mellitus tipo 1; seu entendimento pode melhorar as estratégias de controle (FRANDES et al., 2017). Neste trabalho, foi estudado o modelo dinâmico proposto por Shabestari e colaboradores para o sistema regulador de glicose-insulina (SHABESTARI et al., 2018).

Nesta tese se mostrou que os subespaços de dois parâmetros exibem estruturas *shrimp* (camarão), que são janelas periódicas imersas em regiões caóticas (BARRETO et al., 1997; SOUZA et al., 2021; SOUZA et al., 2017). Fez-se uma análise dos efeitos de uma perturbação paramétrica no modelo glicose-insulina. A perturbação de parâmetro é útil para análise de sensibilidade de parâmetro em sistemas dinâmicos (KOHAR; LU, 2018). Nas simulações, verificou-se que a perturbação é capaz não apenas de alterar o comportamento dinâmico, mas também de suprimir o caos. Dependendo dos parâmetros de perturbação e de qual parâmetro é perturbado, observou-se a existência de fronteiras de bacias com estrutura fractal, cuja sensibilidade de estado final é quantificada pelo expoente de incerteza (GREBOGI et al., 1985).

### 1.3 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho é o de buscar uma melhor compreensão de como ocorre a regulação na interação glicose-insulina.

#### 1.3.1 Objetivos específicos

Como objetivos específicos, temos:

- mostrar que os subespaços de dois parâmetros exibem janelas periódicas imersas em regiões caóticas;
- analisar os efeitos de uma perturbação paramétrica no modelo glicose-insulina;
- verificar que a perturbação é capaz não apenas de alterar o comportamento dinâmico, mas também de suprimir o caos;
- observar a existência de fronteiras de bacias com estrutura fractal.

Os principais resultados deste trabalho foram publicados em 2022 sob o título: *On the dynamical behaviour of a glucose-insulin model*, no volume 155 do periódico científico *Chaos, Solitons and Fractals: Nonlinear Science, and Nonequilibrium and Complex Phenomena* (TROBIA et al., 2022).

#### 1.4 Organização

Dessa forma, esta tese está organizada em 04 (quatro) Capítulos.

Além desta Introdução que apresenta a motivação deste trabalho, a importância da busca em compreender como a interação glicose-insulina, os objetivos e justificativas da pesquisa, bem como a citação do artigo científico já aceito e publicado,

- Capítulo 2 (Fundamentação Teórica): no qual são apresentados, de forma resumida e direta, o referencial teórico dos conteúdos necessários para a compreensão e desenvolvimento da tese em questão: Sistema Dinâmico, Dinâmica Caótica, Espaço de Parâmetros, Perturbação Paramétrica, Bacia de Atração e Expoente de Incerteza.
- Capítulo 3 (Metodologia): aqui são introduzidas as equações, parâmetros e recursos utilizados para que se pudesse desenvolver a parte de resultados e análises futuras.
- Capítulo 4 (Resultados e Discussões): retrata os resultados obtidos para cada técnica realizada e a discussão relacionando com os resultados encontrados na literatura.
- Capítulo 5 (Conclusões e trabalhos futuros): contém as conclusões obtidas da tese e alguns possíveis trabalhos futuros.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Nos últimos 50 anos, vários estudos consideraram diferentes modelos matemáticos para investigar a interação entre a insulina e a glicose (MAKROGLOU; LI; KUANG, 2006; PALUMBO et al., 2013). Em 1972, Grodsky propôs um modelo para estudar as fases da liberação de insulina durante os padrões de estimulação da glicose (GRODSKY, 1972),

$$\dot{X}\{G(t), t\} = \xi\{G(t), t\}c - mX\{G(t), t\} + \Gamma(\infty)P\{G(t), t\}, \quad (2.1)$$

em que  $G$  é a quantidade de glicose,  $X\{G(t), t\}$  quantidade total de insulina num tempo  $t$ ,  $\Gamma(\infty)$  coeficiente de recarga,  $P\{G(t), t\}$  fator provisional,  $m$  concentração de glicose,  $c$  taxa de variação da concentração de glicose constante e  $\xi\{G(t), t\}$  contribuição de insulina. Já em Bajaj foi desenvolvido um modelo matemático não linear com cinética celular e um sistema de feedback de glicose-insulina (BAJAJ et al., 1987). Eles analisaram as variações temporais dos níveis de insulina e glicose,

$$\begin{aligned} \frac{db}{dt} &= R_1 g(T - b) + R_2 b(T - b) - R_3 b, \\ \frac{dg}{dt} &= \frac{R_4 N}{b} - R_5 h + C_1, \\ \frac{dh}{dt} &= R_6 g - R_7 h + C_2, \end{aligned} \quad (2.2)$$

para esse modelo  $b$  é o número de células beta na fase proliferativa,  $g$  concentração de glicose,  $h$  concentração de insulina,  $T$  número total de células em divisão e não divisão,  $R_1$  a taxa de transformação das células beta da fase  $G_0$  irreversível para a fase proliferativa,  $R_2$  é o coeficiente de crescimento exponencial das células beta e  $R_3$  taxa de perda de concentração de células beta.

O sistema a seguir é o modelo predador e presa,

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= ax(1 - x) - bxy, \\ \frac{dy}{dt} &= -cy + dxy, \end{aligned} \quad (2.3)$$

em que  $a$ ,  $b$ ,  $c$  e  $d$  são parâmetros positivos e  $x(t)$  é a densidade populacional da presa e  $y(t)$  é a densidade populacional do predador (ELSADANY; ELABBASY; AGIZA, 2012).

Recentemente, Shabestari e colaboradores propuseram um modelo para o sistema glicose-insulina, este é baseado em um modelo predador-presa (2.3) e considera as interações

entre glicose, insulina e células  $\beta$  (SHABESTARI et al., 2018). Eles adicionaram uma função cúbica de variáveis em um modelo predador-presa para obter um modelo não linear que exibe dependência das condições iniciais. O modelo apresenta um sistema de três equações diferenciais não lineares dadas por,

$$\begin{aligned}\frac{d h}{d t} &= -a_1 h + a_2 h g + a_3 g^2 + a_4 g^3 + a_5 \beta + a_6 \beta^2 + a_7 \beta^3 + a_{20}, \\ \frac{d g}{d t} &= -a_8 h g - a_9 h^2 - a_{10} h^3 + a_{11} g(1-g) - a_{12} \beta - a_{13} \beta^2 - a_{14} \beta^3 + a_{21}, \\ \frac{d \beta}{d t} &= a_{15} g + a_{16} g^2 + a_{17} g^3 - a_{18} \beta - a_{19} g \beta,\end{aligned}\quad (2.4)$$

em que  $h$ ,  $g$  e  $\beta$  são a concentração de insulina, glicose e células  $\beta$ , respectivamente. A descrição dos parâmetros e valores de  $a_n$  são dados na Tabela 5 do Capítulo 3. As informações sobre este modelo serão detalhadas no Capítulo 3 e para o desenvolvimento do trabalho foi necessário o estudo dos tópicos que serão tratados no presente capítulo.

## 2.1 Sistema Dinâmico Não-Linear

Um sistema dinâmico pode ser um conjunto de expressões matemáticas que descrevem o movimento de corpos materiais, nesse sistema se pode prever um comportamento desde que as condições iniciais sejam conhecidas, ou seja, é um sistema determinístico (OTT, 1993). A sensibilidade às condições iniciais dá ao sistema a peculiaridade de instabilidade. Um exemplo de sistema dinâmico é aquele aonde se tem  $n$  equações diferenciais ordinárias de ordem um e autônomas (não dependem de forma expressa do tempo) em tempo contínuo, que pode ser escrito como a seguir (SZEZECH JUNIOR, 2004),

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= F_1(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} &= F_2(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ \frac{dx_3}{dt} &= F_3(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n),\end{aligned}\quad (2.4)$$

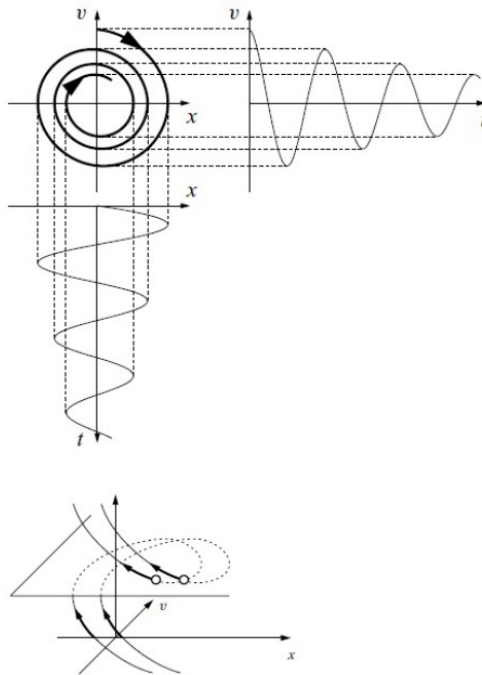
em que  $dx_i/dt$ , com  $i = 1, 2, \dots, n$ , são as derivadas das variáveis em relação ao tempo  $t$  e  $F_i$  são as funções nas variáveis  $x_i$ .

Exemplificando o significado das variáveis em situações de modelagem, estas podem representar concentrações de produtos químicos em um reator, populações de diferentes espécies em um ecossistema ou as posições e velocidades dos planetas no sistema solar, e as funções são determinadas pelo problema em questão (STROGATZ, 1994).

As soluções encontradas  $x_i(t)$  no passar do tempo  $t$  são chamadas de trajetórias ou órbitas e, essas trajetórias podem ser representadas em um espaço chamado de espaço de fase do sistema que é completamente preenchido com trajetórias, desde que cada ponto sirva como uma condição inicial (STROGATZ, 1994).

O espaço de fases é necessário para justificar o motivo de coordenadas bidimensionais serem insuficientes para explicar um estado de forma única, para se ter a descrição de forma única é necessário a fase na qual, por exemplo, uma força diretriz de certa periodicidade atua. A Figura 3 ilustra o espaço de fase para o movimento que ocorre ao longo de uma linha reta com posição  $x$  e velocidade  $v$ , o espaço de fase é o plano  $(x, v)$  (TÉL; GRUIZ, 2006).

Figura 3 – Trajetória no espaço de fase (linha grossa). A trajetória descrita pelo movimento de uma partícula no espaço de fase pode ser construída a partir das respectivas projeções dos gráficos  $x(t)$  e  $v(t)$ . A direção do tempo é representada pela seta na trajetória.



Fonte: Adaptado (TÉL; GRUIZ, 2006)



O sistema (2.4) no início do Capítulo 2 apresenta três variáveis a serem estudadas e não pode ser resolvido de forma analítica, o que leva ao estudo de como as variáveis se comportam com o passar do tempo dentro de certas condições iniciais, ou seja, seu comportamento dinâmico. Nesse modelo os parâmetros envolvidos nas funções exercem um papel especial a ser mais detalhado no Capítulo 3, porém já se pode afirmar que a dinâmica desse sistema é caótica, o que tratará a próxima sessão.

O comportamento dinâmico do sistema proposto pode ser determinado avaliando os autovalores da matriz Jacobiana correspondente em cada um dos pontos de equilíbrio (SHABESTARI et al., 2018). Para tanto, é necessário se determinar a matriz Jacobiana do sistema (2.4), que para o presente modelo de três variáveis terá a forma da Matriz (2.6),

$$A = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial x_1} & \frac{\partial F_1}{\partial x_2} & \frac{\partial F_1}{\partial x_3} \\ \frac{\partial F_2}{\partial x_1} & \frac{\partial F_2}{\partial x_2} & \frac{\partial F_2}{\partial x_3} \\ \frac{\partial F_3}{\partial x_1} & \frac{\partial F_3}{\partial x_2} & \frac{\partial F_3}{\partial x_3} \end{bmatrix}_{(x_1^i, x_2^i, x_3^i)}, \quad (2.6)$$

em que  $F_1(x_1^*, x_2^*, x_3^*) = 0$ ,  $F_2(x_1^*, x_2^*, x_3^*) = 0$  e  $F_3(x_1^*, x_2^*, x_3^*) = 0$ ;  $u = x_1 - x_2^*$ ,  $v = x_2 - x_2^*$  e  $w = x_3 - x_3^*$ . Para a linearização do sistema tem-se:

$$\begin{bmatrix} \dot{u} \\ \dot{v} \\ \dot{w} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial x_1} & \frac{\partial F_1}{\partial x_2} & \frac{\partial F_1}{\partial x_3} \\ \frac{\partial F_2}{\partial x_1} & \frac{\partial F_2}{\partial x_2} & \frac{\partial F_2}{\partial x_3} \\ \frac{\partial F_3}{\partial x_1} & \frac{\partial F_3}{\partial x_2} & \frac{\partial F_3}{\partial x_3} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} u \\ v \\ w \end{bmatrix}, \quad (2.7)$$

o Jacobiano é o determinante da matriz  $A$ :  $J = |A|$ .

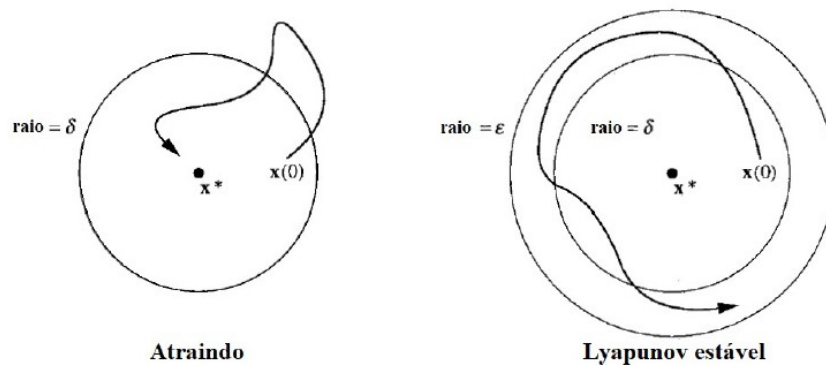
Quando o sistema é uma modelagem que possui variáveis com significado biológico (a série temporal deve ser positiva), é feita apenas a análise de estabilidade de pontos fixos positivos (SHABESTARI et al., 2018).

Para a análise de estabilidade de sistemas não lineares convém conhecer as definições formais de atração. Segundo Strogatz considere um ponto fixo  $\mathbf{x}^*$  de um sistema  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$  (STROGATZ, 1994):

- Dizemos que  $\mathbf{x}^*$  está atraindo se houver um  $\delta > 0$  tal que  $\lim_{t \rightarrow \infty} \mathbf{x}(t) = \mathbf{x}^*$  sempre que  $\|\mathbf{x}(0) - \mathbf{x}^*\| < \delta$ . Em outras palavras, qualquer trajetória que comece dentro de uma distância  $\delta$  de  $\mathbf{x}^*$  tem a garantia de convergir para  $\mathbf{x}^*$  após um período de tempo. Trajetórias que começam nas proximidades podem se desviar de  $\mathbf{x}^*$  no curto prazo, mas devem se aproximar de  $\mathbf{x}^*$  no longo prazo.
- Em contraste, a estabilidade de Lyapunov requer que as trajetórias próximas permaneçam próximas o tempo todo. Dizemos que  $\mathbf{x}^*$  é Lyapunov estável se para cada  $\varepsilon > 0$  existe um  $\delta > 0$  tal que  $\|\mathbf{x}(t) - \mathbf{x}^*\| < \varepsilon$  sempre que  $t \geq 0$  e  $\|\mathbf{x}(0) - \mathbf{x}^*\| < \delta$ . Assim, trajetórias que começam no interior de  $\delta$  de  $\mathbf{x}^*$  permanecem no interior de  $\varepsilon$  de  $\mathbf{x}^*$  para todo tempo positivo.

Finalmente,  $\mathbf{x}^*$  é assintoticamente estável se atender aos dois itens enunciados. A Figura 4 a seguir ilustra o que está sendo dito.

Figura 4 –  $\mathbf{x}^*$  é assintoticamente estável se  $\mathbf{x}^*$  estiver atraindo e for Lyapunov estável.



Fonte: Adaptado. (STROGATZ, 1994)

Aleksandr Lyapunov foi um matemático russo que ficou conhecido pelo desenvolvimento da teoria da estabilidade de um sistema dinâmico. Ele também fez contribuições para a física matemática e a teoria das probabilidades (O'CONNOR, 2004), tal foi sua dedicação que mais um importantíssimo tópico desenvolvido por ele será abordado neste trabalho.

## 2.2 Dinâmica Caótica

Caos faz parte de um assunto ainda maior conhecido como dinâmica, este é o assunto que trata da mudança, com sistemas que evoluem no tempo, é a dinâmica que usamos para analisar o comportamento do sistema (STROGATZ, 1994). Segundo Tél e Gruiz o caos é um movimento, uma dinâmica temporal de sistemas simples que podem ser descritos em termos de algumas variáveis (TÉL; GRUIZ, 2006). Tal movimento é:

- irregular no tempo (não é nem mesmo a superposição de movimentos periódicos, é realmente aperiódico);
- imprevisível a longo prazo e sensível às condições iniciais;
- complexo, mas ordenado, no espaço de fase: está associado a uma estrutura fractal.

Em Tél e Gruiz é apresentada uma breve história do Caos, no qual indicam que a possibilidade do movimento caótico foi formulada pela primeira vez pelo matemático francês Henri Poincaré no ano de 1890. Algum tempo depois, a matemática russa Sonia Kovalevskaja provou que o movimento de um pião pesado e assimétrico costuma ser caótico. Esses resultados foram esquecidos em sua maioria e só sobreviveram na primeira metade do século XX devido ao trabalho do cientista americano George Birkhoff e seu colega alemão Eberhard Hopf sobre Mecânica Estatística e Teoria Ergódica (TÉL; GRUIZ, 2006).

Independentemente desses desenvolvimentos, o comportamento caótico foi encontrado em certos circuitos elétricos não lineares durante a Segunda Guerra Mundial, mas os resultados não puderam ser interpretados adequadamente. Em meados da década de 1960 os russos Andrey Kolmogorov e Vladimir Arnold e o alemão Jürgen Moser elaboraram o teorema KAM, formulando a condição de movimento caótico em sistemas conservativos. A investigação do caos forte tornou-se possível devido ao surgimento dos computadores. O comportamento relacionado aos atratores caóticos que ocorrem em sistemas dissipativos foi descrito pela primeira vez pelo meteorologista americano Edward Lorenz em 1963.

O próprio termo caos foi introduzido pelo matemático americano James Yorke para a dinâmica de aparência aleatória de sistemas determinísticos simples em um artigo em 1975 (LI; YORKE, 1975). O trabalho do físico americano Mitchell Feigenbaum ajudou a difundir o termo. Em 1978 ele provou a independência do sistema, ou seja, a chamada universalidade, de

um dos caminhos possíveis para o caos (FEIGENBAUM, 1978). A possibilidade da ocorrência do caos estabeleceu uma nova maneira de pensar em disciplinas muito diferentes.

As condições necessárias para que a dinâmica caótica apareça são que o sistema seja não linear e que sua dinâmica possa ser descrita por, pelo menos, três equações diferenciais autônomas (um fluxo tridimensional) (TÉL; GRUIZ, 2006).

Duas classes importantes de dinâmicas caóticas são o caos permanente e o transiente. No último caso, apenas condições iniciais excepcionais levam a um movimento caótico constante; condições iniciais típicas resultam em comportamento caótico de tempo finito (que pode durar um tempo arbitrário, no entanto). Ambas as classes podem ocorrer em sistemas dissipativos bem como em sistemas conservativos (Tabela 2). Os conjuntos de espaço de fase subjacentes a diferentes tipos de caos são chamados coletivamente de conjuntos caóticos (TÉL;GRUIZ, 2006).

Tabela 2 – Tipos básicos de caos, fenômenos e conjuntos relacionados.

	Caos Permanente	Caos Transiente
Dissipativo	movimento em atratores caóticos	transientes caóticos em direção a atratores, fronteiras de bacia fractal (selas caóticas)
Conservativo	movimento em bandas caóticas	espalhamento caótico (selas caóticas)

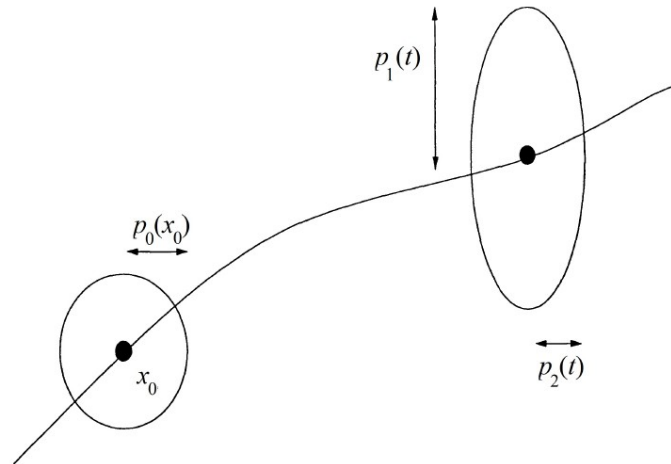
Fonte: Adaptado (TÉL; GRUIZ, 2006)

A imprevisibilidade é uma característica comum em sistemas caóticos, que está relacionada com a dependência sensível às condições iniciais, pois dado duas condições quaisquer próximas, após transcorrer um período suficientemente longo, elas conduzem à soluções totalmente diversas. Uma forma de se medir essa dependência às condições iniciais é através do denominado expoente de Lyapunov (WOLF et al., 1985).

### 2.2.1 Expoentes de Lyapunov

Dado um sistema dinâmico contínuo em um espaço de fase  $n$ -dimensional, monitoramos a evolução a longo prazo de uma  $n$ -esfera infinitesimal de condições iniciais; a esfera se tornará um  $n$ -elipsoide devido à natureza localmente deformante do fluxo (Figura 5).

Figura 5 – Evolução temporal de uma esfera bidimensional de condições iniciais.



Fonte: Adaptado (SZEZECH JUNIOR, 2008)

Os números de Lyapunov são os fatores médios de longo prazo que, durante uma iteração, são multiplicados pelos comprimentos dos eixos do elipsoide. Se determinarmos os logaritmos desses números, obtemos os expoentes de Lyapunov. Normalmente representados por  $\lambda$  e todos os expoentes relativos aos números de Lyapunov podem ser enumerados na seguinte ordem:  $\lambda_1 \geq \dots \geq \lambda_n$  (LORENZ, 1995).

O  $i$ -ésimo expoente de Lyapunov ( $\lambda_i$ ) unidimensional é então definido em termos do comprimento do eixo principal elipsoidal  $p_i(t)$  com  $i = 1, \dots, n$ , adaptado de Wolf e colaboradores (WOLF et al., 1985),

$$\lambda_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \ln \frac{p_i(t)}{p_0(x_0)}. \quad (2.8)$$

Os expoentes de Lyapunov demonstram o alcance da sensibilidade do sistema às condições iniciais. Mesmo com condições iniciais muito próximas ocorre uma discrepância entre as trajetórias das soluções do sistema, pelo que pode ser chamado de horizonte de previsibilidade, o qual é estimado a partir do máximo expoente de Lyapunov (SHIVAMOGG, 2014).

Segundo Monteiro, apenas sistemas contínuos tridimensionais ou de ordem superior podem mostrar comportamento caótico, lembrando que o Sistema (2.4) do presente trabalho é tridimensional. Se o valor máximo do expoente de Lyapunov for positivo o sistema apresenta dinâmica caótica (MONTEIRO, 2006).

Com os expoentes de Lyapunov é praticável a identificação dos tipos de atratores nesses sistemas encontrados. Supondo sistemas de três dimensões, com expoentes  $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$  e seus relativos sinais algébricos,

- $(+, 0, -)$  o sistema é caótico;
- $(0, -, -)$  ciclo limite, órbita periódica, janela periódica;
- $(-, -, -)$  ponto de equilíbrio;
- $(0, 0, -)$  toro bidimensional.

Traçando os valores dos expoentes de Lyapunov a partir de um ou mais parâmetros de bifurcação, uma análise pode ser realizada para identificar como muda o comportamento dinâmico e em quais intervalos ele se mantém. As respostas dos gráficos obtidos podem ser analisadas em conjunto ao diagrama de bifurcação para identificar regiões caóticas, de movimentos periódicos e estacionários.

### 2.2.2 Diagrama de Bifurcação

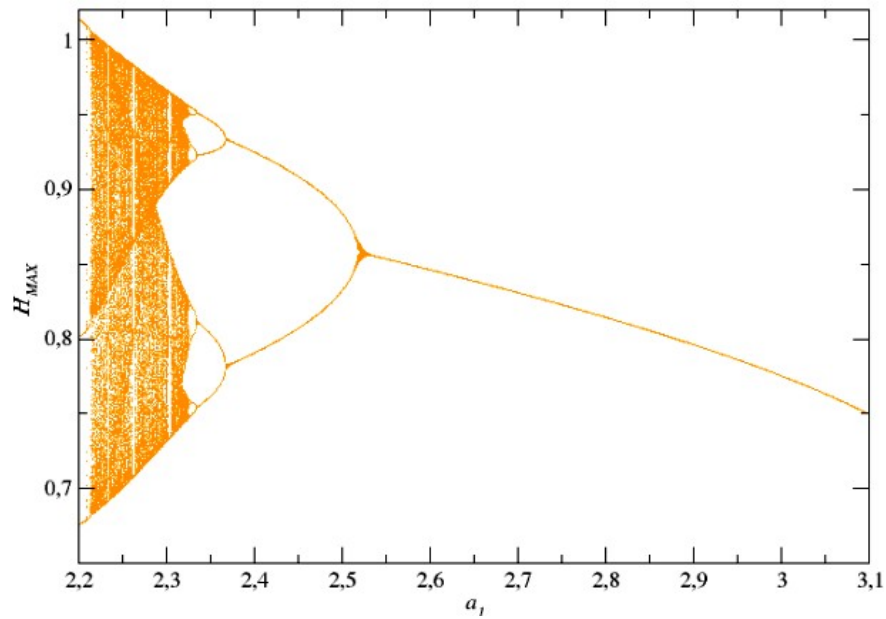
O diagrama de bifurcação é um gráfico que auxilia a visualização do estado assintótico para um determinado valor de parâmetro.

Na sua construção é tomada uma condição inicial qualquer no domínio de  $f(h_t)$ , com  $a$  fixado é feita a iteração do mapa por um período extenso para que a trajetória se aproxime da órbita assintoticamente estável e então são plotados algumas dezenas dos seguintes  $H_{MAX}$ .

Em sequência é alterado o valor de  $a$  para um valor tão próximo quanto se queira do primeiro escolhido e todo o procedimento é repetido.

Para o estudo em questão os valores utilizados são os valores máximos de  $h_t$  do modelo matemático (2.4). Na Figura 6 pode-se observar a primeira bifurcação próxima de  $a_1 = 2,75$ , a seguinte perto de  $a_1 = 2,35$  e assim por diante até ficar impraticável a visualização. Como é possível identificar, o sistema é estável para valores maiores de  $a_1$ , mas quando este parâmetro diminui, o sistema apresenta comportamento caótico.

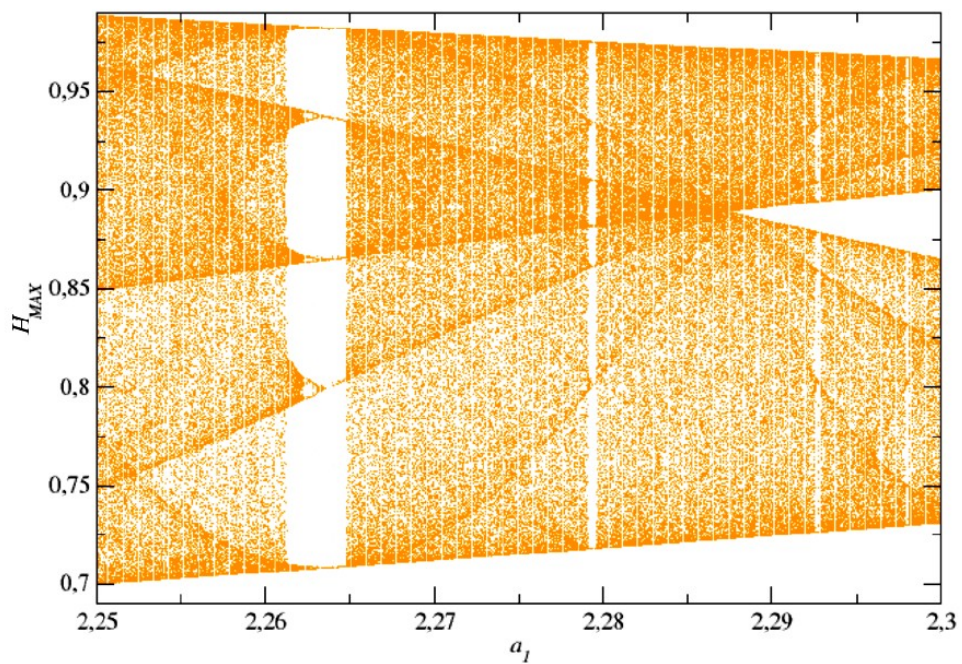
Figura 6 – Diagrama de bifurcação para  $a_1 \in [2,2; 3,1]$  e valores máximos de  $h_t$  ( $H_{MAX}$ ).



Fonte: Adaptado (SHABESTARI et al., 2018)

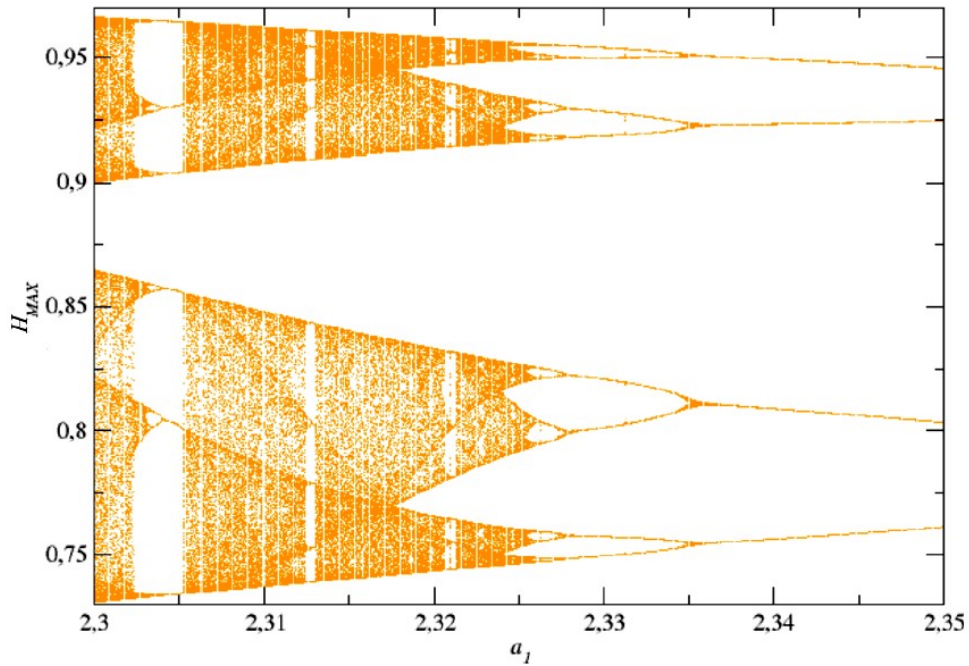
Para valores cada vez menores de  $a_1$  mais a imagem fica renderizada, como pode ser visto nas ampliações dos intervalos de  $a_1 \in [2,25; 2,3]$  e  $[2,3; 2,5]$  nas Figuras 7 e 8, respectivamente.

Figura 7 – Recorte: Diagrama de bifurcação para  $a_1 \in [2,25; 2,3]$  e valores máximos de  $h_t$  ( $H_{MAX}$ ).



Fonte: Autor

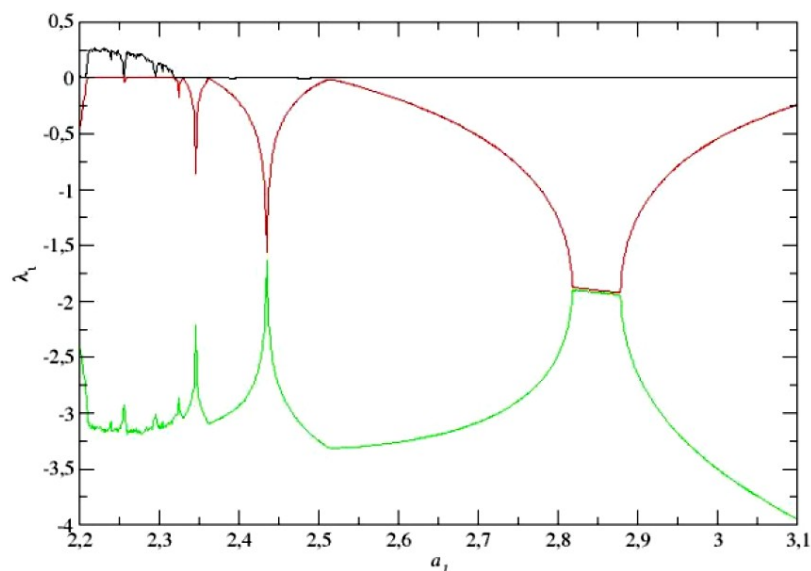
Figura 8 – Recorte: Diagrama de bifurcação para  $a_1 \in [2,3; 2,35]$  e valores máximos de  $h_t$  ( $H_{MAX}$ ).



Fonte: Autor

Como dito anteriormente, o gráfico dos expoentes de Lyapunov para  $a_1$  no mesmo intervalo visto na Figura 6 auxilia na análise do comportamento dinâmico do sistema.

Figura 9 – Expoentes de Lyapunov para  $a_1 \in [2,2; 3,1]$ , sendo  $\lambda_1$  o traçado em preto,  $\lambda_2$  em vermelho e  $\lambda_3$  em verde.



Fonte: Adaptado (SHABESTARI et al., 2018)

Na Figura 9 os expoentes de Lyapunov são caracterizados por  $i$ , com  $i = 1, 2, 3$  e  $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$ . Obviamente, o sistema proposto é caótico de acordo com os valores dos expoentes limitados como  $\lambda_1 > 0$ ,  $\lambda_2 = 0$  e  $\lambda_3 < 0$  com  $|\lambda_1| < |\lambda_3|$  (SHABESTARI et al., 2018).



### 2.3 Diagrama de Caixa: Boxplot

O Boxplot é um gráfico de representação de valores que tem como características a tendência central, variabilidade, assimetria e *outliers* (valores discrepantes) (HOAGLIN; MOSTELLER; TUKEY, 1983). Segundo Cox este gráfico foi assim e amado por John W. Tukey e por ele fortemente difundido, tanto que agora é largamente utilizado, sendo considerado um gráfico estatístico padrão (COX, 2009). O Boxplot é uma ferramenta gráfica requintada que atende uma análise exploratória de dados, substituindo tabelas em certos casos (NETO et al., 2017).

Ainda segundo Neto e colaboradores o Boxplot possui a seguinte estrutura básica:

- Caixa (box),
- Mediana,
- Haste.

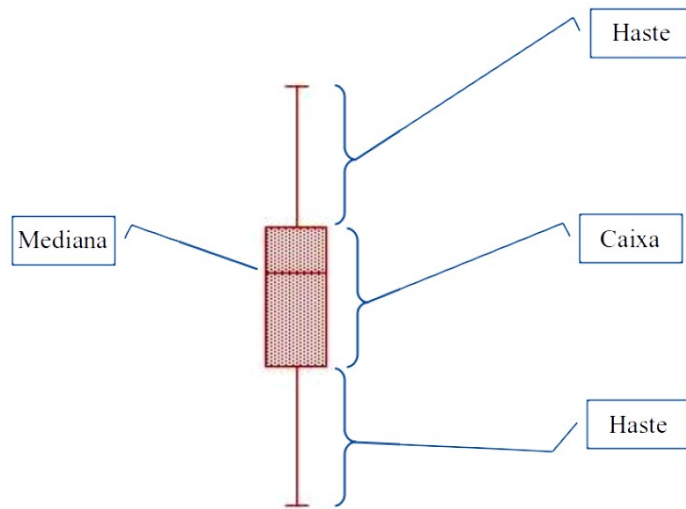
A mediana é representada como uma linha horizontal dentro da caixa e é simbolizada por  $Q_2$ , que significa o segundo quartil. Havendo a exibição de uma coleção de dados com distribuição normal, a linha é representada exatamente no meio da caixa, retratando o avizinhamento com a média aritmética. A haste também é conhecida como bigode ou *wisker*, aparentando-se com a letra T, simbolizando os valores contidos entre a caixa e os limites inferior e superior da coleção de dados. A ponta da haste é habitualmente chamada de *fence* (Figura 10).

O Boxplot apresenta (NETO et al., 2017),

- tendência central não-paramétrica (mediana),
- dispersão (quartis  $Q_1$  25% e  $Q_3$  75%),
- valores pontuais mínimo e máximo,
- valores atípicos (*outliers*) e extremos.

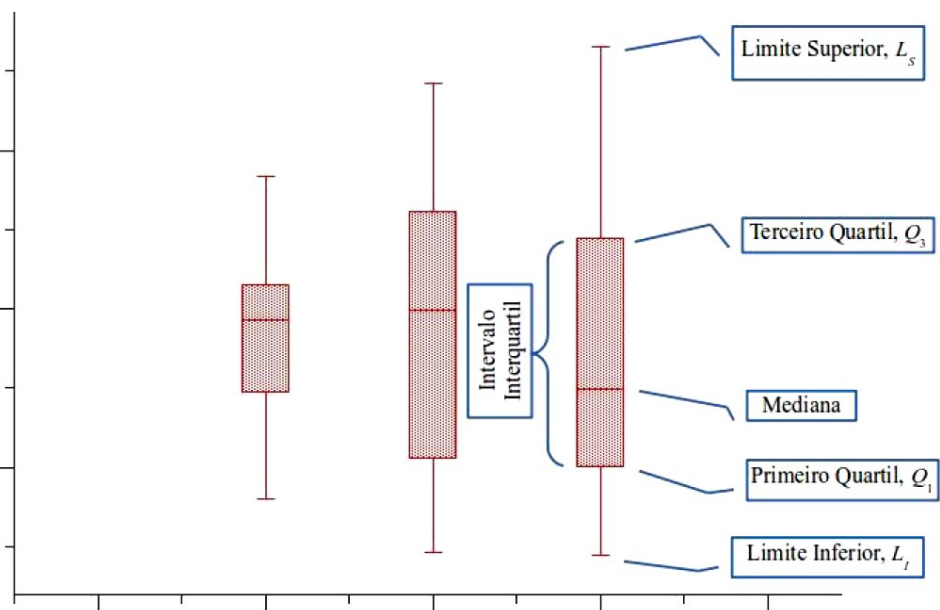
A diferença entre  $Q_3$  e  $Q_1$  é o intervalo interquartil (*IIQ*) e a mediana simboliza o segundo quartil ( $Q_2$ ) (Figura 11).

Figura 10 – Estrutura básica do Boxplot exibindo a caixa, mediana e as hastes, uma acima da caixa e outra abaixo da caixa.



Fonte: Autor

Figura 11 – Elementos Boxplot.



Fonte: Autor

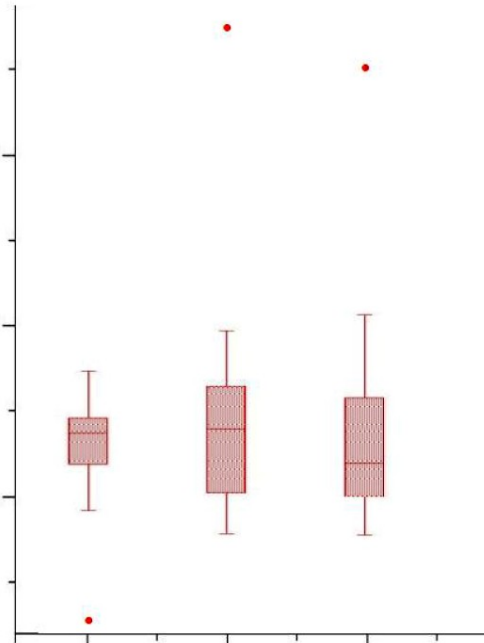
As hastes não contêm os *outliers*, que são valores que destoam dos demais valores, sendo eles muito altos (maiores que  $L_s$ ) ou muito baixos (menores que  $L_i$ ), atrapalhando a análise de tendência central, dessa forma são descartados.

- *Outlier* inferior  $< [Q_1 - 1,5 (Q_3 - Q_1)]$

- *Outlier* superior  $> [Q_3 + 1,5 (Q_3 - Q_1)]$

onde  $(Q_3 - Q_1)$  é o intervalo interquartil (NETO et al., 2017).

Figura 12 – *Outliers*, pontos vermelhos.



Fonte: Autor

Os *outliers* podem ser representados por um círculo pequeno, ou uma cruz pequena, ou um asterisco acima da haste superior, ou abaixo da haste inferior e precisa ter uma distância mínima de 2,5 vezes o *IIQ* (Figura 12). Para se determinar o tamanho das hastes são aplicadas as seguintes relações (NETO et al., 2017),

- haste superior:  $(L_s - Q_3)/Q_3 + 1,5(Q_3 - Q_1)$ ;
- haste inferior:  $(L_i - Q_1)/Q_1 - 1,5(Q_3 - Q_1)$ .

Para a construção do gráfico em si é possível fazer uso de algumas ferramentas computacionais que já possuem o formato do gráfico Boxplot. Neste trabalho utilizou-se o Xmgrace, que é orientado para gráficos e manipulação de conjuntos de dados produzidos externamente, foi desenvolvido por Paul Turner, também roda em muitas plataformas além do Linux. Nos últimos estágios de desenvolvimento, o Linux foi a principal plataforma utilizada (VAUGHT, 1996).

## 2.4 Modelo Matemático no Espaço de Parâmetros

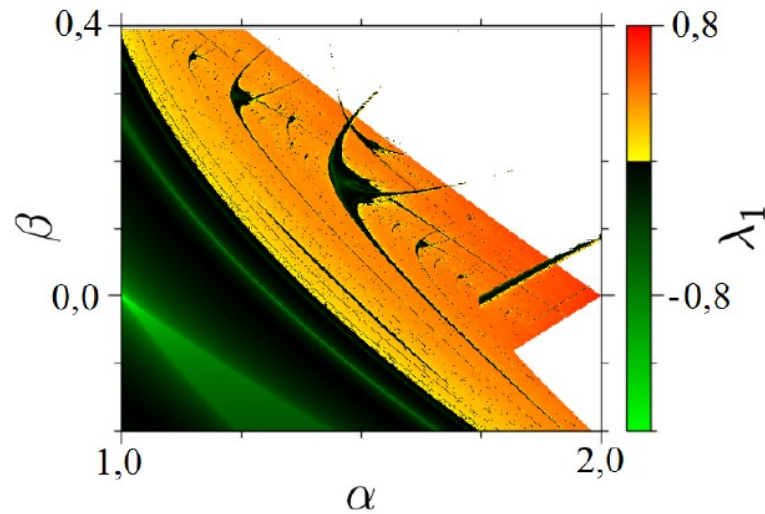
Considerável esforço e atenção especial têm sido colocadas na constituição e descrição de estruturas contidas no espaço de parâmetros em modelos tanto teóricos quanto experimentais. No artigo de Shabestari e colaboradores são apresentados os parâmetros  $a_1$ ,  $a_7$ ,  $a_8$  e  $a_{15}$  como parâmetros de análise central devido ao que representam no sistema (2.4) (SHABESTARI et al., 2018). Para que se consiga entender melhor a dinâmica não-linear desse sistema, pode-se fazer uso de gráficos bidimensionais de espaço de parâmetros, usando os parâmetros em questão. Gallas em um artigo de 1993 investigou o espaço de parâmetros para o mapa de Hénon (GALLAS, 1993).

Como passos de execução calcula-se o maior valor do expoente de Lyapunov para caracterizar o comportamento dinâmico do modelo nos espaços de parâmetros. Utilizando uma grade de grandes dimensões para varrer os dois parâmetros e, para cada combinação de parâmetros, itera-se o mapa por dezenas de vezes, dessas iteradas descartam-se as primeiras 1000 ou 2000 para evitar comportamentos transientes e utilizam-se as restantes para obter uma boa convergência no valor do expoente de Lyapunov. Após esse procedimento o gráfico bidimensional é plotado, no qual as cores são convenientemente escolhidas para a exibição da dinâmica, como atratores periódicos, atratores caóticos, bifurcação, pontos de equilíbrio e pontos divergentes.

Apenas nesse momento, para exemplificar como seria um gráfico de espaço de parâmetros (pois serão apresentados os gráficos deste estudo no Capítulo 4), será mostrado um gráfico de Santos com maior expoente de Lyapunov no espaço de parâmetros do mapa de Hénon, sendo sua dinâmica:  $x_{t+1} = 1 + \alpha x_t^2 + y_t$  e  $y_{t+1} = \beta x_t$ , em que  $\alpha$  e  $\beta$  são os parâmetros considerados no gráfico (SANTOS, 2019). A escala de cores da figura foi ajustada para contrastar as regiões periódicas ( $\lambda_1 < 0$ ) e as regiões de dinâmica caótica ( $\lambda_1 > 0$ ).

Como pode ser observado, as cores auxiliam na compreensão dos diferentes valores dos expoentes de Lyapunov, facilitando a exibição da dinâmica.

Figura 13 – Maior expoente de Lyapunov no espaço de parâmetros do mapa de Hénon. A escala de cores foi definida de modo a contrastar as regiões periódicas ( $\lambda_1 < 0$ ) e caóticas ( $\lambda_1 > 0$ ).



Fonte: (SANTOS, 2019)

## 2.5 Perturbação Paramétrica

No estudo de espaço de parâmetros observou-se nos gráficos e estruturas de formato curioso, que na literatura são conhecidas como estruturas *Shrimps*, devido a sua semelhança física com um camarão. Para melhor entendê-las, veremos a seguir uma breve explicação.

### 2.5.1 Estrutura *Shrimp*

No artigo de Oliveira é comentado que ao revisitarem o espaço paramétrico do mapa padrão dissipativo, detectaram estruturas auto-similares chamadas de *shrimps*, que são janelas periódicas organizadas ao longo de algumas direções distintas e exibem auto-semelhança (OLIVEIRA et al., 2011). De acordo com o mesmo artigo,

Os shrimps são formados por um conjunto regular de janelas adjacentes centradas em torno do par principal de arcos parabólicos superestáveis que se cruzam. Um shrimp é um mosaico duplamente infinito de domínios de estabilidade composto por um domínio principal mais interno, mais todos os domínios de estabilidade adjacentes decorrentes de duas cascatas de duplicação de período juntamente com seus correspondentes domínios de caos. Os shrimps não devem ser confundidos com seu domínio principal de periodicidade mais in-terno. (VITOLLO; GLENDINNING; GALLAS, 2011 apud OLIVEIRA et al., 2011).

Ainda segundo Oliveira, foi no trabalho de Gallas (GALLAS, 1993) que o espaço paramétrico atraiu muita atenção e que as estruturas *shrimps* podem ser encontradas em vários modelos teóricos. Como estruturas *shrimps* foram detectadas no estudo de espaço de parâmetros da presente tese, se tornou mais interessante introduzir uma perturbação paramétrica também periódica  $a_i \rightarrow a_i (1 + \eta \cos(\Omega t))$  (veja equação (3.6)) no Sistema (2.4) com a intenção de adicionar um novo parâmetro e tornar a dinâmica diferente para que se possa observar o que acontece, em que  $\eta$  e  $\Omega$  correspondem à amplitude e frequência, respectivamente. A perturbação paramétrica também auxilia o estudo da dependência paramétrica do sistema glicose-insulina no seu comportamento caótico.

Utilizando os valores máximos de insulina no sistema (2.4), variando  $\eta$ , fixando  $\Omega$  e aplicando a perturbação em diferentes parâmetros pode-se observar qual é a mudança de dinâmica. Isso pode ser feito de várias formas e repetidas vezes, pois  $\Omega$  pode ser fixado em valores diferentes para cada análise, assim como o intervalo de  $\eta$ .

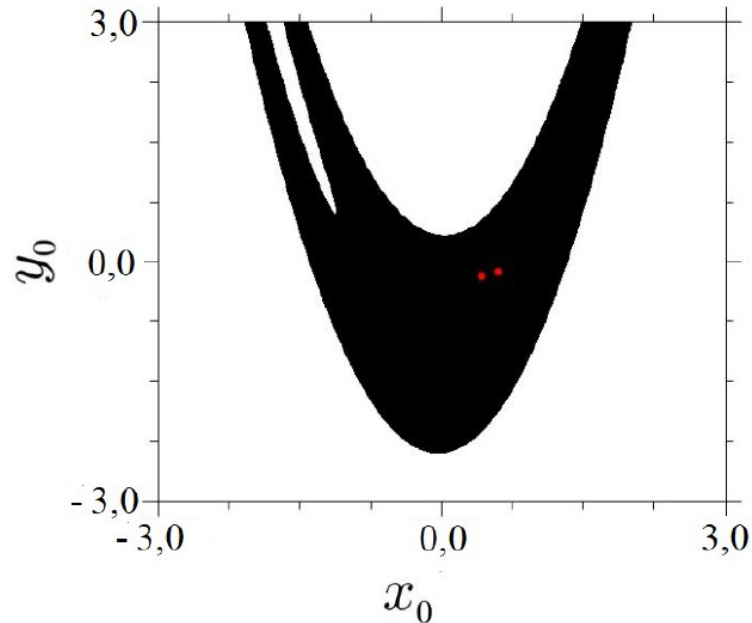
A perturbação paramétrica realizada foi analisada utilizando observações nas bacias de atração  $h_{(0)} \times g_{(0)}$  para o modelo caótico de glicose-insulina e para tanto um estudo de bacia de atração também foi realizado.

## 2.6 Bacia de Atração

Como já abordado no presente trabalho, uma pequena divergência de posição inicial em sistemas de dinâmica caótica, gera uma total imprevisibilidade para longos períodos de tempo, porém é possível se obter uma previsão de como será a dinâmica, devido à existência de atratores. Sabendo que uma bacia de atração se constitui de todos os valores iniciais que convergem para um atrator, a previsão de um estado adiante pode ser dificultada pela presença de um atrator com estrutura fractal, dessa forma o expoente de incertezas também foi considerado no estudo.

Segundo Nussenzveig, pode ocorrer a existência de vários atratores para um mesmo valor de parâmetro e são as condições iniciais que determinam para qual atrator o sistema se inclinará, formando as bacias de atração com suas fronteiras, que podem ser suaves ou fractais (NUSSENZVEIG, 1999). Uma fronteira de dois atratores apresenta duas regiões diversas e bem determinadas, porém se a fronteira possuir estrutura fractal, dois pontos adjacentes podem levar a pontos de equilíbrio diferentes, tornando improvável a predição do progresso do sistema (MOON, 1992).

Figura 14 – Bacia de atração de fronteira suave do mapa de Hénon ( $x_{t+1} = 1 + \alpha x_t^2 + y_t$  e  $y_{t+1} = \beta x_t$ ) e as condições iniciais na região preta são atraídas para o atrator de período 2, dado pelos dois pontos vermelhos, enquanto que na região branca as condições iniciais crescem de forma ilimitada. Os parâmetros utilizados foram  $\alpha = 1,28$  e  $\beta = -0,3$ .



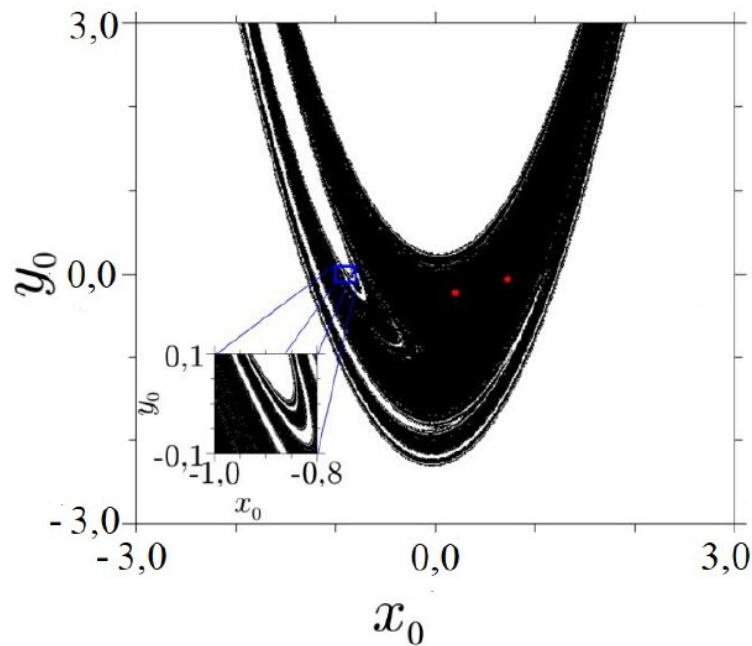
Fonte: (SANTOS, 2019)

Em Santos são apresentados gráficos com bacias de atração com fronteira de estrutura suave e fronteira com estrutura fractal (SANTOS, 2019).

Na Figura 14 é possível observar a perfeita definição da fronteira da bacia de atração, sem reentrâncias ou cruzamentos de traçados, o que ilustra uma bacia de atração com fronteira suave.

Já para a Figura 15 é claro que não há mais fronteiras bem definidas, o que ajuda na visualização é a ampliação feita, que mostra o quão fracionada vai se tornando essa fronteira. Se falando de estrutura fractal ou forma fractal é necessário esclarecer do que se trata um fractal, para tanto, a próxima subseção aborda o assunto.

Figura 15 – Plotada novamente a bacia de atração do mapa de Hénon, ( $x_{i+1}=1+\alpha x_i^2+y_i$  e  $y_{i+1}=\beta x_i$ ), porém utilizando valores de parâmetros para os quais a fronteira da bacia possui estrutura fractal. Os parâmetros utilizados foram  $\alpha = 1,4$  e  $\beta = -0,3$ .



Fonte: (SANTOS, 2019)

### 2.6.1 Fractal

Uma breve história sobre os fractais é apresentada por Tél e Gruiz (TÉL; GRUIZ, 2006) o qual indica que os primeiros exemplos de fractais surgiram como curiosidades matemáticas na segunda metade do século XIX. O conjunto de Cantor foi inventado por Georg Cantor em 1883. As curvas de Koch surgiram com o matemático sueco Helge van Koch, em 1904 a curva de Koch (Figura 16) é contínua, mas nada suave. Karl Weierstrass encontrou uma função contínua que não é diferenciável em qualquer ponto. Esses desenvolvimentos abalaram a matemática clássica em seus fundamentos e meio século ainda se passaria antes que o amplo significado científico dos fractais fosse reconhecido.

Esta foi a conquista do matemático polonês-franco-americano Benôit Mandelbrot (no período de 1977-1982), que também cunhou o nome fractal e elaborou o conceito de dimensão fractal (baseado em trabalhos anteriores de F. Hausdorff e A.N. Kolmogorov). A estrutura incomum presente no espaço de fase dos sistemas caóticos foi apontada por Edward Lorenz em 1963. A conexão exata com os fractais e a importância da dimensão da informação em a descrição de atratores caóticos foram demonstradas por E. Ott, J. Yorke, D. Farmer, C. Grebogi, P. Grassberger e I. Procaccia durante 1981 a 1985. Posteriormente, o conceito de



fractal se difundiu na ciência e na matemática devido a M. Barnsley, K. Falconer, H.O. Peitgen, H. E. Stanley, T. Vicsek e muitos outros.

Ainda em Tél e Gruiz, para ilustrar o que é uma estrutura fractal, ele utiliza alguns exemplos reais, um deles é a área de superfície dos pulmões humanos (medida em resolução microscópica), é a mesma de uma quadra de tênis (aproximadamente  $100 \text{ m}^2$ ), enquanto o volume é de apenas alguns litros ( $10^{-3} \text{ m}^3$ ), dessa forma nosso próprio conceito de medição da área de superfície deve ser revisado em vista desses tipos de superfícies (TÉL; GRUIZ, 2006).

A Tabela 3 a seguir apresenta comparações entre objetos tradicionais e fractais.

Tabela 3 – Comparação de objetos tradicionais e fractais.  $P(\varepsilon)$  e  $S(\varepsilon)$  denotam o perímetro e a área de superfície observada com precisão  $\varepsilon$ , respectivamente.

Objeto Tradicional	Objeto Fractal
perímetro $P$ e superfície $S$ existem $P(\varepsilon)$ e $S(\varepsilon)$ convergentes suavemente em pequenas escalas	$P$ ou $S$ é indefinido $P(\varepsilon)$ ou $S(\varepsilon)$ aumenta com resolução ramificada em pequenas escalas

Fonte: Adaptado (TÉL; GRUIZ, 2006)

A experiência e a observação mostra que, para fractais, a superfície ou perímetro observados aumentam com uma potência negativa da resolução,

$$S(\varepsilon), P(\varepsilon) \sim \varepsilon^{-\gamma}, \quad \varepsilon \ll 1, \quad (2.9)$$

em que  $\gamma$  é uma potência ou expoente positivo não trivial (geralmente não inteiro) relacionada com a dimensão fractal.

Em Tél e Gruiz é apresentada a seguinte explicação para a dimensão fractal: considere um conjunto de pontos em um espaço euclidiano de  $d = 1, 2$  ou  $3$  dimensões. Seja  $N(\varepsilon)$  o número mínimo de cubos  $d$ -dimensionais de tamanho linear  $\varepsilon$  necessários para cobrir o objeto. À medida que a resolução  $\varepsilon$  diminui,  $N(\varepsilon)$  aumenta de acordo com a relação

$$N(\varepsilon) \sim \varepsilon^{-D_0}, \quad \varepsilon \ll 1, \quad (2.10)$$

em que  $D_0$  é a dimensão fractal (TÉL; GRUIZ, 2006). E ainda,

$$D_0 = \frac{\ln N(\varepsilon)}{\ln \frac{1}{\varepsilon}}, \quad \varepsilon \ll 1. \quad (2.11)$$

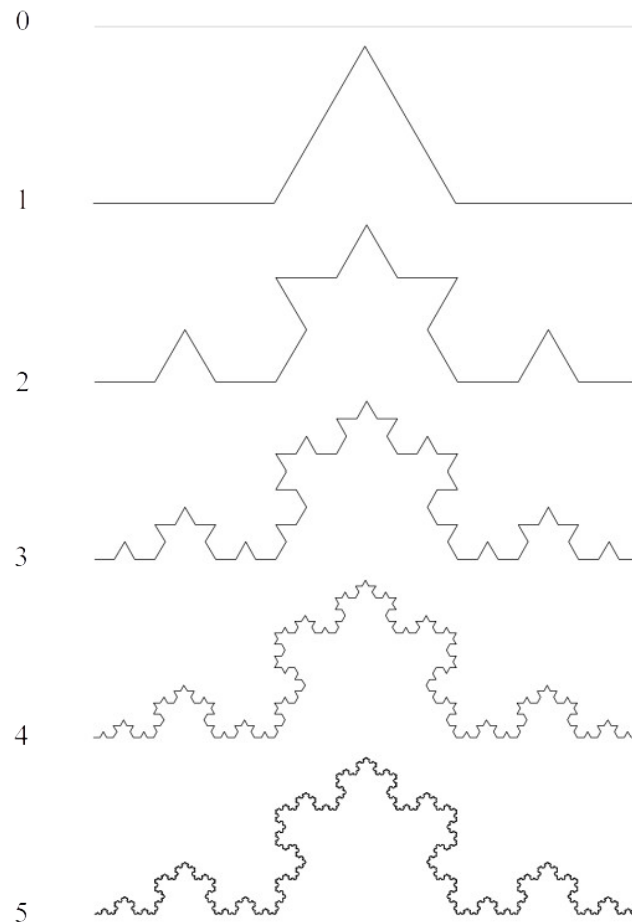
Um exemplo clássico para o cálculo da dimensão fractal é a Curva de Koch e, segundo Tél e Gruiz, essa curva surgiu com o matemático sueco Helge van Koch, em 1904 (TÉL; GRUIZ, 2006). Como ilustra a Figura 16, no início se tem apenas um segmento de reta, desse segmento é separada a terça parte ( $r = 1/3$ ) e acrescentada no segmento, ficando com 4 segmentos de mesmo tamanho  $r$  cada (nível 1) e esse procedimento é repetido infinitas vezes sempre nos novos segmentos de reta nos níveis que se seguem.

Para a Curva de Koch, por (2.11)  $D_0 = \ln 4 / \ln 3$  e se tem a dimensão aproximada de 1,26186, ou seja, a dimensão está entre 1 e 2, vai além de uma reta, porém não chega a preencher uma superfície. O que podemos concluir é que no  $n$ -ésimo nível de transformação temos o comprimento de  $r^n$  e  $4^n$  segmentos, dessa forma o comprimento da curva é  $P(n) = (4r)^n$ , ao mesmo tempo este é o comprimento exato observado se usarmos a resolução  $\varepsilon = r^n$ , aplicando logaritmo temos  $n = \ln \varepsilon / \ln r$ , assim  $P(\varepsilon) = 4^{\ln \varepsilon / \ln r} \varepsilon$ , sabendo que  $4^{\ln \varepsilon} = \varepsilon^{\ln 4}$  obtemos,

$$P(\varepsilon) = \varepsilon^{1 + \ln 4 / \ln r}. \quad (2.12)$$

Comparando com (2.9)  $\gamma = \ln 4 / \ln(1/r) - 1$ , então o comprimento de uma curva de Koch é indefinido, pois o comprimento observado é uma potência negativa da resolução.

Figura 16 – Evolução de algumas etapas para a obtenção de uma Curva de Koch.



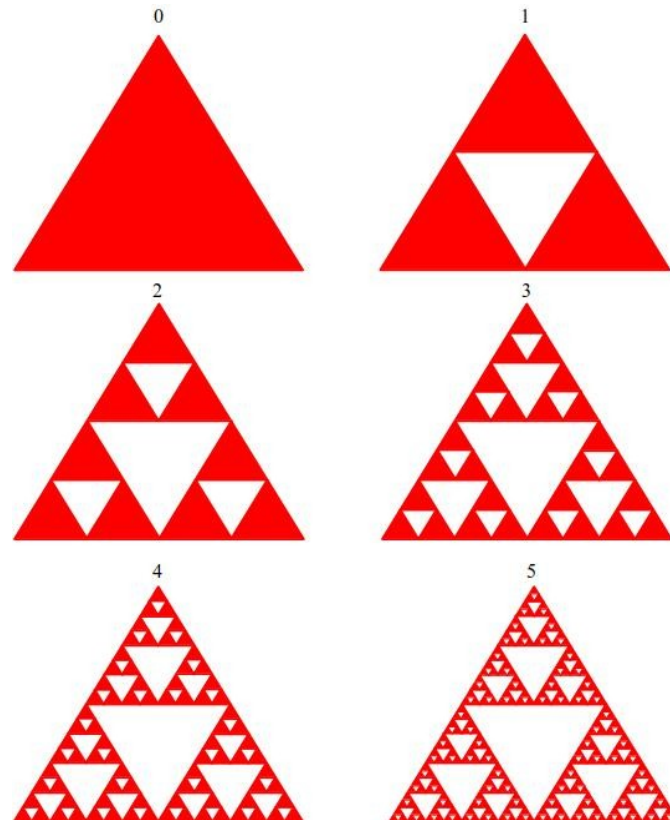
Fonte: Autor

Outro exemplo clássico é o Triângulo de Sierpinski que foi primeiramente apresentado em 1915 por Waclaw Sierpinski, matemático polonês. O Triângulo de Sierpinski é um fractal de formação diferenciada da Curva de Koch, pois nessa curva segmentos de reta são incluídos na formação da imagem, já no segundo, áreas de triângulos são subtraídas. No nível 0 se tem a superfície de um triângulo equilátero, já no nível seguinte é subtraído um triângulo de  $1/4$  de área do triângulo original e assim subsequentemente.

O triângulo original possui dimensão euclidiana igual a 2, porém a dimensão fractal do Triângulo de Sierpinski é calculada da seguinte forma: como no início é retirado um triângulo de área  $1/4$  do triângulo original ( $T_0$ ), então esse triângulo ( $1/4 T_0$ ) possui lado igual à metade do lado do triângulo original e a figura gerada no nível 1 fica com apenas  $3/4 T_0$ , ou seja, a cada nível  $n$  se tem  $3^n$  triângulos de lado  $(l/2)^n$ . Aplicando os valores em (2.11),  $D_0 = \ln 3 / \ln 2 \sim 1,585$ .

Como comentado anteriormente, a dimensão euclidiana no nível 0 era 2, com as subtrações de áreas a dimensão se fracionou e decaiu de 2 para  $\sim 1,585$ .

Figura 17 – Evolução de algumas etapas para a obtenção de um Triângulo de Sierpinski.



Fonte: Autor

A dimensão fractal também pode ser calculada utilizando os expoentes de Lyapunov que leva em consideração a complexidade do atrator. Para estabelecer uma definição dessa medida, os expoentes de Lyapunov são utilizados em ordem decrescente. Portanto, a seguinte definição (2.13) é considerada (FREDERICKSON et al., 1983),

$$D_L = j + \frac{1}{|\lambda_{j+1}|} \sum_{i=1}^j \lambda_i, \quad (2.13)$$

em que  $j$  é o maior inteiro satisfazendo  $\sum_{i=1}^j \lambda_i > 0$  e  $\sum_{i=1}^{j+1} \lambda_i < 0$ .

A ideia de dimensão fractal pode ser aplicada em vários sistemas naturais que possuem estrutura semelhante à fractal como é exemplificado por Nussenzeig na Tabela 4 (NUSSENZVEIG, 1999).

Tabela 4 – Alguns processos naturais com seus respectivos valores aproximados de suas dimensões fractais.

Área	Sistema	Dimensão fractal
Biologia	Olho humano	~ 1,7
	Pulmão	~ 2,2
	Cérebro dos mamíferos	~ 2,6
	Ramificação de plantas	2,2 a 2,8
	Proteínas	1,6 a 2,4
	Colônias de fungos e bactérias	~ 1,4, bordas ~ 1,9, massa
Geociência	Linhas costeiras	1,2 a 1,4
	Meandros de rios	1 a 1,2
	Contornos topográficos de montanhas	1,1 a 1,3
	Objetos fragmentados (granito, carvão, basalto, quartzo, etc)	2,1 a 2,6
Cosmologia	Distribuição de galáxias no Universo	~ 2,2
Estrutura da matéria	Nuvens (projeção do perímetro)	~ 1,35
	Aglomerados de metal de catodo	~ 2,43
	Dedos viscosos (produzidos pela injeção de um líquido em outro viscoso)	~ 1,7

Fonte: Adaptado (NUSENZVEIG, 1999)

Conhecendo um pouco mais do que se trata um fractal, pode-se seguir a diante e tratar da fronteira fractal de uma bacia de atração, tema da próxima seção.

## 2.7 Expoente de Incerteza

Na referência de Tél e Gruiz (TÉL; GRUIZ, 2006) a existência de uma fronteira fractal de bacia de atração implica que é difícil prever o resultado do movimento iniciado a partir de sua vizinhança. Ou seja, o erro na determinação da condição inicial corresponde a uma caixa de tamanho finito no espaço de fase, que pode sobrepor ambas as bacias de atração. Ao iniciar o movimento, muitas vezes é impossível prever para qual atrator a trajetória convergirá. Uma grandeza que mede o grau dessa incerteza é o expoente de incerteza. Cobrindo o espaço de fase com caixas quadradas de tamanho  $\varepsilon$ . Uma caixa é considerada *certa* se qualquer número de pontos iniciados nela convergem para o mesmo atrator. Caixas sem essa propriedade são chamadas de *incertas* e seu número é denotado por  $N(\varepsilon)$ . A razão entre o número de caixas incertas e todas as caixas,  $N_0(\varepsilon)$  é  $f(\varepsilon) \equiv N(\varepsilon)/N_0(\varepsilon)$ . Para resolução suficientemente fina, a proporção  $f$ , escala como uma potência da resolução (GREBOGI et al., 1985),

$$f(\varepsilon) \sim \varepsilon^\delta, \quad (3.8)$$

em que o expoente positivo  $\delta$  é o expoente da incerteza. Para fronteiras de bacias suaves,  $\delta = 1$ , enquanto que para fractais  $\delta < 1$ .

O expoente de incerteza pode ser expresso em termos das características da sela caótica cuja variedade estável é a fronteira da bacia. O número de caixas incertas varia com um expoente correspondente à dimensão fractal da variedade estável ( $s$ ), ou seja com  $-D_0^{(s)}$ . Como o número de todas as caixas em um plano escala como  $\varepsilon^{-2}$ , então (TÉL; GRUIZ, 2006),

$$\delta = 2 - D_0^{(s)}. \quad (2.14)$$

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Ferramentas Computacionais

Nessa fase da pesquisa, várias ferramentas computacionais foram utilizadas, como o editor Latex (no qual a tese foi redigida) baseado na plataforma Overleaf, onde é possível criar, compartilhar, colaborar e gerenciar projetos baseados em LaTeX de qualquer lugar com acesso à Internet e um dispositivo com um navegador moderno. Na plataforma Overleaf se tem acesso a um servidor Linux totalmente equipado: as ferramentas e utilitários que você pode precisar para gráficos e processamento de texto (OVERLEAF, 2022).

O Xmgrace, já citado no Capítulo 2, que foi usado largamente na plotagem de gráficos. O editor de texto de programador Geany, estável e leve que fornece muitos recursos úteis, roda em Linux, Windows e macOS, é traduzido para mais de 40 idiomas e tem suporte integrado para mais de 50 linguagens de programação (GEANY, 2022).

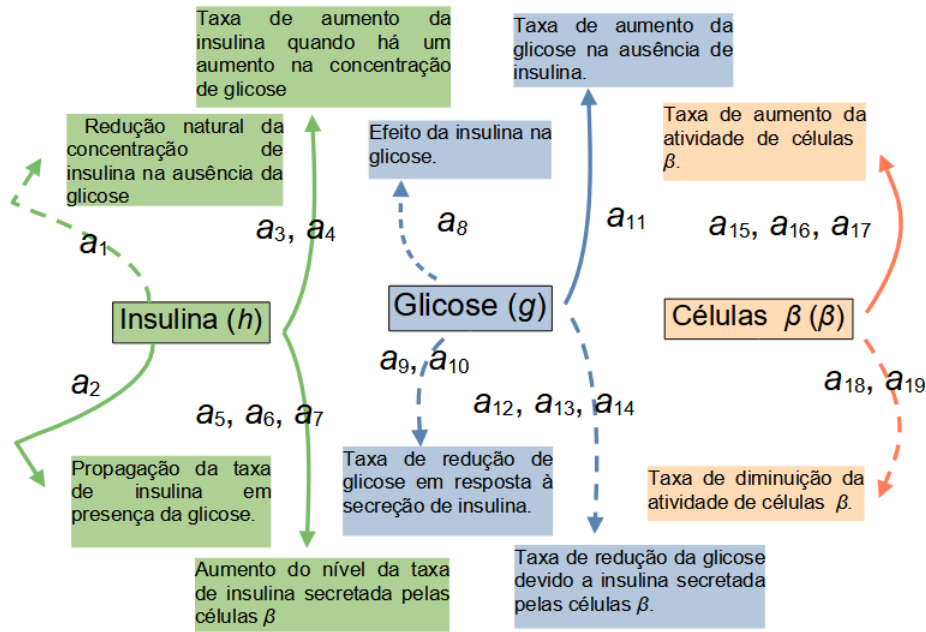
Programas em Linguagem de Programação Fortran foram adaptados para se trabalhar com o sistema (2.4) na utilização dos métodos numéricos a ele aplicados. O FORMula TRANslation, ou originalmente IBM Mathematical FORMula Translation System, é a mais antiga das linguagens de padrão elevado e foi elaborada no final da década de 1950 pelo grupo IBM. A linguagem Fortran tem sido utilizada por vários anos por cientistas e engenheiros, sendo um dos motivos a sua habilidade em fazer cálculos (FERNANDES, 2003).

Outra ferramenta computacional utilizada foi o MATrix LABoratory (MATLAB®), que surgiu como um programa para cálculos matemáticos sobre matrizes, mas com o tempo acabou sendo muito utilizado para resolver basicamente qualquer problema técnico, oferecendo uma gama de funções já estabelecidas, facilitando a sua programação técnica (CHAPMAN, 2003). O MATLAB® foi utilizado principalmente no estudo dos espaços de parâmetros e bacias de atração.

#### 3.2 Ferramentas Teóricas

Como uma metodologia para a descrição da evolução temporal do modelo interação glicose-insulina, foi iniciada uma análise da representação esquemática do modelo glicose-insulina, conforme conjunto de equações definido em (2.4) (Figura 18).

Figura 18 – Representação esquemática do modelo glicose-insulina - cor verde  $h$ , cor azul  $g$  e a rosa células beta  $\beta$ . As linhas sólidas e tracejadas correspondem aos termos positivo e negativo, respectivamente.



Fonte: Autor

Para facilitar a visualização e compreensão das relações, a cor verde está associada à insulina  $h$ , a cor azul com a glicose  $g$  e a rosa com as células beta  $\beta$ . As linhas sólidas e tracejadas correspondem aos termos positivo e negativo, respectivamente. Dessa forma, observando o sistema (2.4.i) se pode fazer a seguinte leitura do parâmetro  $a_1$ ,

$$\frac{dh}{dt} = -a_1 h + a_2 hg + a_3 g^2 + a_4 g^3 + a_5 \beta + a_6 \beta^2 + a_7 \beta^3 + a_{20},$$

$$\frac{dg}{dt} = -a_8 hg - a_9 h^2 - a_{10} h^3 + a_{11} g(1-g) - a_{12} \beta - a_{13} \beta^2 - a_{14} \beta^3 + a_{21}, \quad (2.4 i)$$

$$\frac{d\beta}{dt} = a_{15} g + a_{16} g^2 + a_{17} g^3 - a_{18} \beta - a_{19} g \beta,$$

o qual promove a redução natural da concentração de insulina na ausência da glicose. Ou em relação ao parâmetro  $a_{17}$  pelo sistema (2.4.ii) que apresenta a taxa de aumento da atividade de células beta. As demais análises são semelhantes, apenas adequando o parâmetro ao que está apresentado no sistema (2.4.i).



$$\frac{d h}{d t} = -a_1 h + a_2 h g + a_3 g^2 + a_4 g^3 + a_5 \beta + a_6 \beta^2 + a_7 \beta^3 + a_{20},$$

$$\frac{d g}{d t} = -a_8 h g - a_9 h^2 - a_{10} h^3 + a_{11} g(1-g) - a_{12} \beta - a_{13} \beta^2 - a_{14} \beta^3 + a_{21}, \quad (2.4 ii)$$

$$\frac{d \beta}{d t} = a_{15} g + a_{16} g^2 + a_{17} g^3 - a_{18} \beta - a_{19} g \beta,$$

Nesse estudo foi confirmada a grande importância dos parâmetros  $a_1$ ,  $a_7$ ,  $a_8$  e  $a_{15}$ , que devido as suas ações no modelo (2.4) representam:

$a_1$  : hipoglicemia, redução natural da concentração de insulina na ausência da glicose;

$a_7$  : hiperinsulinemia, propagação da taxa de insulina em presença da glicose;

$a_8$  : Diabetes mellitus tipo 2, efeito da insulina na glicose;

$a_{15}$ : Diabetes mellitus tipo 1, taxa de aumento da atividade de células  $\beta$ .

É necessário destacar aqui que essas não são as definições desses desequilíbrios metabólicos, mas sim o que a variação desses parâmetros podem levar no estudo do modelo (2.4). Para a definição dos referidos termos se tem (IDF, 2021),

- ⇒ Diabetes mellitus tipo 1: uma condição crônica marcada por altas concentrações de glicose (açúcar) no sangue. É causada pela incapacidade do corpo de produzir insulina (um hormônio produzido pelo pâncreas para controlar os níveis de glicose no sangue);
- ⇒ Diabetes mellitus tipo 2: uma condição crônica marcada por altas concentrações de glicose no sangue. É causada pela incapacidade do corpo de usar a insulina de forma eficaz;
- ⇒ Hipoglicemia: é caracterizada por baixa concentração de glicose no sangue. Isso pode ocorrer quando uma pessoa com Diabetes injetou muita insulina, comeu muito pouco ou se exercitou sem comida extra;
- ⇒ Hiperinsulinemia: uma concentração elevada de glicose no sangue. Ocorre quando o corpo não tem insulina suficiente ou não pode usar a insulina que tem para transformar glicose em energia.

Importante também destacar os valores atribuídos a cada parâmetro no artigo de Shabestari e colaboradores (SHABESTARI et al., 2018), os quais estão organizados na Tabela 5 a seguir.

Tabela 5 – Descrição dos parâmetros e valores de  $a_n$ .

DESCRIÇÃO	PARÂMETRO	VALOR
Redução natural da concentração de $h$ na ausência de $g$	$a_1$	2,04
Taxa de propagação de $h$ na presença de $g$	$a_2$	0,1
Aumenta a taxa de $h$ quando houver um aumento de $g$	$a_3, a_4$	1,09; 1,08
Aumenta a taxa de nível $h$ secretado por células $\beta$	$a_5, a_6, a_7$	0,03; 0,06; 2,01
Efeito de $h$ em $g$	$a_8$	0,22
Taxa de redução de $g$ em resposta à secreção de $h$	$a_9, a_{10}$	3,84; 1,2
Taxa de crescimento de $g$ na ausência de $h$	$a_{11}$	0,3
Taxa de redução de $g$ devido a $h$ secretado pelas células $\beta$	$a_{12}, a_{13}, a_{14}$	1,37; 0,3; 0,22
Taxa de aumento da atividade das células $\beta$	$a_{15}, a_{16}, a_{17}$	0,3; 1,35; 0,5
Taxa de diminuição da atividade das células $\beta$	$a_{18}, a_{19}$	0,42; 0,15
Taxa constante de crescimento de $h$ e $g$	$a_{20}, a_{21}$	0,19; 0,56

Fonte: Adaptado de (SHABESTARI et al., 2018)

Na continuação, os principais resultados apresentados em Shabestari e colaboradores foram testados e foi possível constatar que estes se apresentaram corretos, validando as análises apresentadas no referido artigo. No artigo, o modelo (2.4) tem como  $X$  a variável da insulina (SHABESTARI et al., 2018). Os elementos calculados/analísados foram:

- série temporal do modelo (2.4) com variação do parâmetro  $a_1$ ;
- gráficos de diferentes projeções de visualização do atrator caótico do modelo (2.4);
- diagramas de bifurcação para  $a_8$  versus  $X_{max}$ ,  $a_1$  versus  $X_{max}$ ,  $a_7$  versus  $X_{max}$  e  $a_{15}$  versus  $X_{max}$ ; e
- o diagrama do expoente de Lyapunov do modelo (2.4) com base no parâmetro  $a_1$ .

Para os conjuntos de dados de Diabetes fornecidos por (KAHN, 1984) a distribuição de dados quantitativos foi plotada. Os dados são do Diabetes mellitus. Considerou-se os dados registrados para as medições de glicose no sangue antes do café da manhã, ou seja, em jejum, sendo dados experimentais de 70 pacientes. Os dados do modelo (2.4) e os dados

experimentais fornecidos em (KAHN, 1984) foram comparados. Dessa forma, calculou-se o Boxplot para os conjuntos de dados de Diabetes fornecidos, bem como o valor médio da glicose dos dados para que análises fossem realizadas. Os valores utilizados são: menor valor, o maior valor, primeiro quartil ( $Q_1$ ), a mediana ( $Md$ ) e o terceiro quartil ( $Q_3$ ) (HOAGLIN; MOSTELLER; TUKEY, 1983). Na determinação dos *outliers*, os limites inferior,  $L_i$  e superior,  $L_s$  do Boxplot foram utilizadas as relações,

$$L_i = Q_1 - 1,5.IIQ, \quad (3.1)$$

$$L_s = Q_3 + 1,5.IIQ, \quad (3.2)$$

em que  $IIQ$  é a amplitude interquartil.

Considerou-se os parâmetros apresentados na Tabela 5 para gerar os dados do modelo (2.4). Para a comparação entre os dados experimentais e o modelo, primeiramente calculou-se a glicose média dos dados experimentais que resultou em cerca de 170,8 *mg/dl*, na sequência os dados do modelo foram multiplicados por 170,8 para se obter uma normalização.

Calculou-se o maior valor expoente de Lyapunov para caracterizar o comportamento dinâmico do modelo nos espaços de parâmetros  $a_{15}$  versus  $a_8$  e  $a_1$  versus  $a_7$ , pois os parâmetros  $a_1$ ,  $a_7$ ,  $a_8$  e  $a_{15}$ , como visto anteriormente, estão relacionados à hipoglicemia, hiperinsulinemia, Diabetes tipo 2 e Diabetes tipo 1, respectivamente (SHABESTARI et al., 2018). No cálculo dos expoentes de Lyapunov foi utilizada a expressão (2.8) (WOLF et al., 1985),

$$\lambda_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \ln \frac{p_i(t)}{p_0(x_0)}.$$

Os gráficos desses espaços de parâmetro (Figuras 23 a 26) foram plotados e um ajuste polinomial quadrático determinou as equações escritas como,

$$a_{15} = 0,32 - 0,0 a_8 - 0,03 a_8^2, \quad (3.3)$$

$$a_1 = 0,17 + 1,30 a_7 - 0,10 a_7^2. \quad (3.4)$$

Por meio dessas equações, foram calculados os espaços de parâmetros  $a_7 \times a_8$  (Figura 27), no qual foi considerada a variação simultânea dos quatro parâmetros. Após as análises realizadas das situações apresentadas, foi considerada uma perturbação paramétrica de acordo com a expressão,

$$a_i \rightarrow a_i (1 + \eta \cdot \cos(\Omega t)), \quad (3.5)$$

com o objetivo de estudar seu efeito nas mudanças dinâmicas do modelo glicose-insulina (2.4) em que  $\eta$  e  $\Omega$  correspondem à amplitude e frequência, respectivamente. Foram plotados  $h_{max}$  (máximos locais) versus  $\eta$  ao aplicar uma perturbação paramétrica de acordo com o valor mais alto do expoente de Lyapunov.

Tabela 6 – Valores utilizados em  $h_{max}$  versus  $\eta$  ao aplicar (3.6).

	$a_i$	$\Omega$
$a_1$	2,04	3,0
$a_7$	2,01	1,6
$a_8$	1,15	4,1
$a_{15}$	0,24	1,0

Fonte: Autor

Exemplos de bacias de atração para o modelo glicose-insulina (2.4) foram calculados. As bases de atração para as condições iniciais  $h_{(0)} \times g_{(0)}$  sem e com uma perturbação paramétrica aplicada no parâmetro  $a_7$  foram plotadas, para tanto, uma perturbação paramétrica com  $\eta = 0,18$  e  $\Omega = 1,6$  foi considerada. Para caracterizar as fronteiras da bacia, foi calculado o expoente de incerteza  $\delta$ , que está relacionado à dimensão do espaço de fase  $D$  na seção  $z$ -dimensional por meio da equação

$$\delta = D - d, \quad (3.6)$$

em que  $d$  é a dimensão de contagem de caixa da fronteira.

Para realizar isso, calculou-se a fração de trajetórias  $f(\varepsilon)$ , que são geradas por condições iniciais incertas, em que  $\varepsilon$  é o raio de um círculo de condições iniciais. Os valores de  $f(\varepsilon)$  escalam como uma lei de potência com  $\varepsilon$  como (GREBOGI et al., 1985),

$$f(\varepsilon) \sim \varepsilon^\delta. \quad (3.7)$$

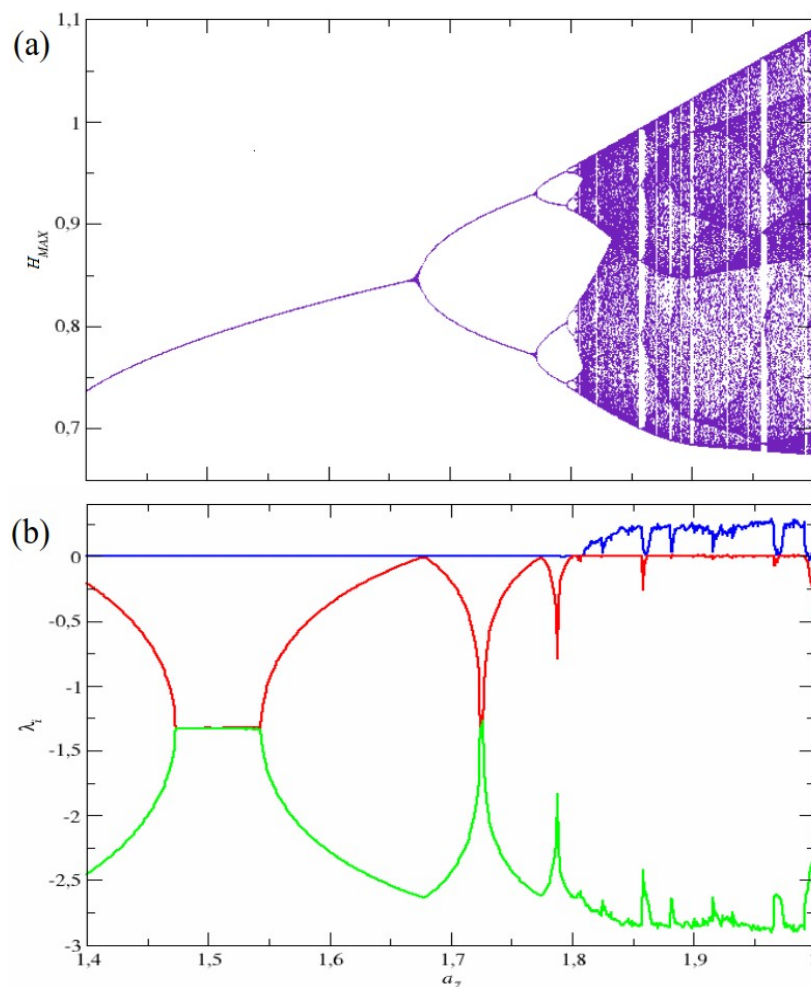
Um ajuste linear no gráfico *log-log* foi realizado para obter explicitamente o expoente  $\delta$ .

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos com a pesquisa e está dividido em cinco seções, a saber: Diagrama de Bifurcação e Expoentes de Lyapunov; Boxplot; Espaços de Parâmetros; Mudanças na Bacia de Atração.

### 4.1 Diagrama de Bifurcação e Expoentes de Lyapunov

Figura 19 – (a) Diagrama de bifurcação, (b) Expoentes de Lyapunov para  $a_7 \in [1,4; 2]$ , em que as três cores representam os três expoentes.



Fonte: Autor

A Figura 19(a) mostra o diagrama de bifurcação obtido quando o valor dinâmico máximo da insulina ( $h_{max}$ ) é plotado contra  $a_7$ , com este último variando de 1,4 a 2. O parâmetro  $a_7$  é independente e ajuda a determinar a taxa na qual a secreção de insulina aumenta com a atividade celular.

O diagrama exibe órbitas periódicas e atratores caóticos, bem como bifurcação de duplicação de período. Em Shabestari e colaboradores foram plotados diagramas de bifurcação para  $a_1$ ,  $a_7$ ,  $a_8$  e  $a_{15}$ . Eles observaram diagramas exibindo comportamento periódico e caótico (SHABESTARI et al., 2018). Os parâmetros  $a_1$ ,  $a_7$ ,  $a_8$  e  $a_{15}$  foram usados para analisar hipoglicemia, hiperinsulinemia, Diabetes tipo 2 e Diabetes tipo 1, respectivamente.

Na Figura 19(b) tem-se  $\lambda_1$  na cor azul,  $\lambda_2$  em vermelho e  $\lambda_3$  verde, as regiões caóticas ( $\lambda_1 > 0$ ) terminam abruptamente quando as janelas periódicas aparecem ( $\lambda_1 < 0$ ). Para grandes valores de  $a_7$ , o sistema pode ser caótico. Grandes valores de  $a_7$  estão associados à hiperinsulinemia, ou seja, a quantidade de insulina que circula no sangue é maior do que o normal. A hiperinsulinemia pode levar ao Diabetes tipo 2 (IDF, 2021).

Os gráficos foram postos assim na sequência com a intenção de que se possa fazer uma comparação das variações em cada um e das mudanças entre eles,

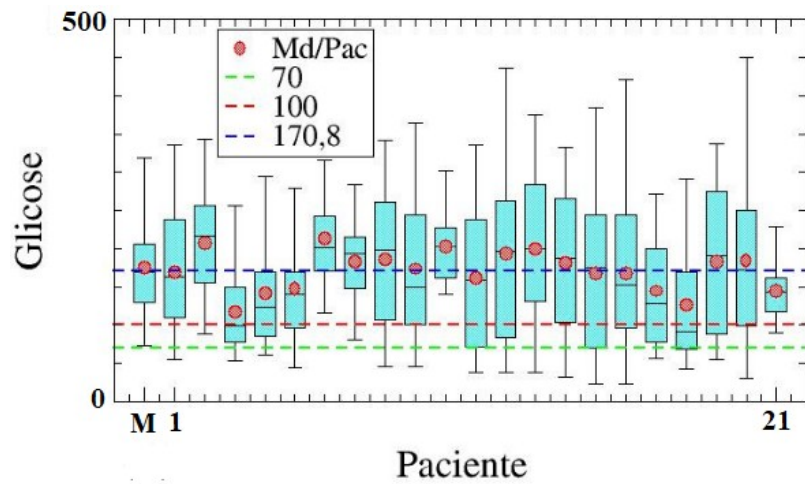
- Bifurcação: pontos que se têm  $\lambda_1 = \lambda_2$  e  $\lambda_3 < 0$ ;
- Ciclo Limite: intervalos onde se têm  $\lambda_1 = 0$  e  $\lambda_2, \lambda_3 < 0$ ;
- Caos: intervalos onde se têm  $\lambda_1 > 0$ ,  $\lambda_2 = 0$  e  $\lambda_3 < 0$ ;
- Janela Periódica: quando se têm intervalos entre os intervalos de caos de  $\lambda_1 = 0$  e  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3 < 0$

## 4.2 Boxplot

Calculou-se o Boxplot para os conjuntos de dados de Diabetes fornecidos por Kahn (KAHN, 1984) de 70 pacientes. Os dados são do Diabetes mellitus, no qual os pacientes são deficientes em insulina. Considerou-se os dados registrados para as medições de glicose no sangue antes do café da manhã. Na Figura 20 são apresentados os dados dos pacientes 1 a 21, na Figura 21 dos pacientes 22 a 46 e na Figura 22 dos pacientes 47 a 70.

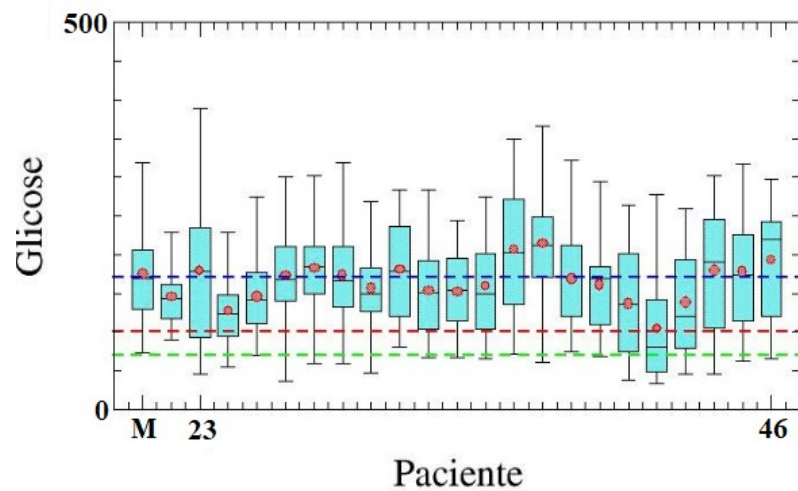
Em todos a linha pontilhada verde representa o valor de glicose  $70 \text{ mg/dl}$ , a linha pontilhada vermelha representa o valor de glicose  $100 \text{ mg/dl}$  e a linha pontilhada azul representa o valor médio de glicose dos dados experimentais,  $170,8 \text{ mg/dl}$ . Os círculos vermelhos são a glicose média por paciente, os *outliers* não foram representados. Para o modelo, considerou-se os parâmetros mostrados na Tabela 5.

Figura 20 – Boxplot para o modelo de glicose-insulina (2.4) M e dados experimentais dos 1 a 21 pacientes.



Fonte: Autor

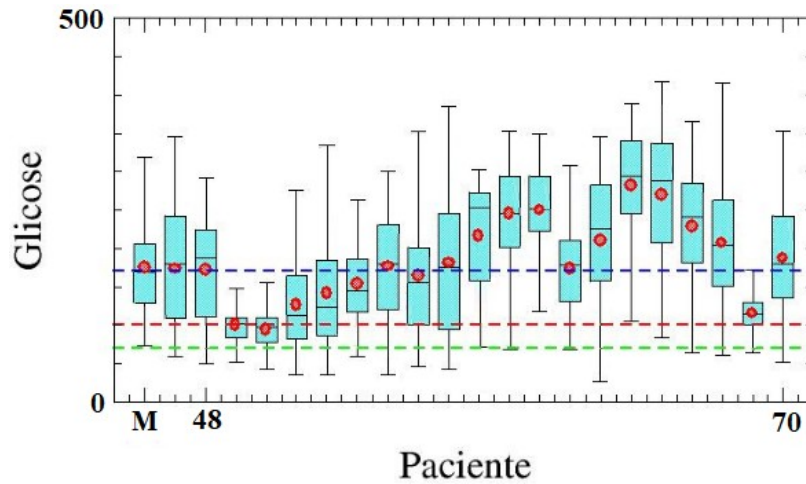
Figura 21 – Boxplot para o modelo de glicose-insulina (2.4) M e dados experimentais dos 22 a 46 pacientes.



Fonte: Autor

De uma forma em geral nas Figuras 20 a 22, as caixas mostram os resultados dos dados experimentais de 70 pacientes, enquanto as caixas de índice M mostram os resultados do modelo glicose-insulina (2.4). Os círculos vermelhos correspondem à glicose média por paciente, as linhas pretas centrais denotam a mediana e o tamanho da caixa vertical é o intervalo interquartil ( $IQ$ ) dado pela diferença entre o terceiro quartil ( $Q_3$ ) e o primeiro ( $Q_1$ ). As linhas pontilhadas representam,

Figura 22 – Boxplot para o modelo de glicose-insulina (2.4) M e dados experimentais dos 47 a 70 pacientes.



• Fonte: Autor

- Azul: glicose média de 170,8 *mg/dl* dos dados experimentais;
- Vermelha: valor 100 *mg/dl* de glicose no sangue, que é o valor máximo permitido para uma glicemia normal em jejum (SBD, 2019);
- Verde: valor 70 *mg/dl* de glicose no sangue, que é o valor mínimo permitido para uma glicemia normal em jejum (SBD, 2019).

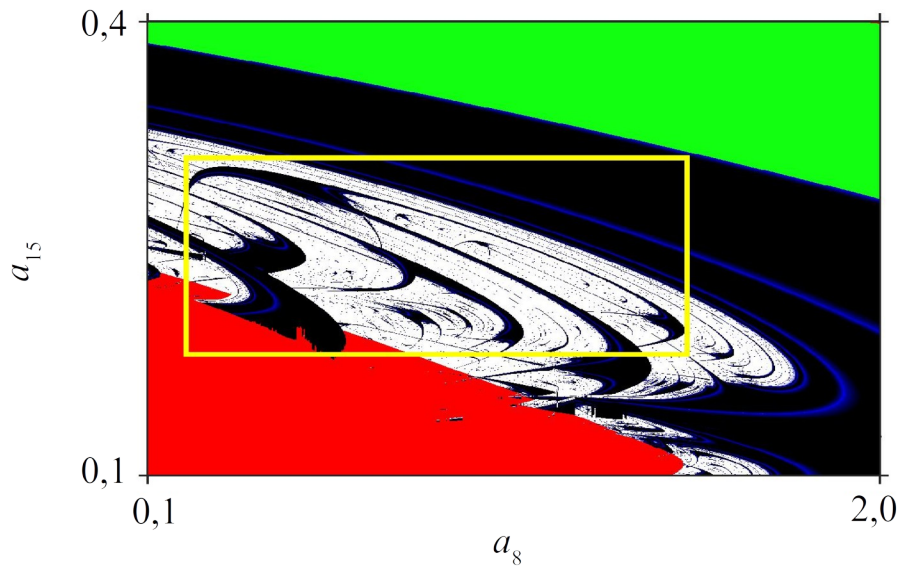
Os limites inferior  $L_i$  e superior  $L_s$  (linha traçada verticalmente em cada caixa) são calculados por (3.1) e (3.2), respectivamente. Observou-se que a caixa M não só apresenta o mesmo comportamento das demais caixas, mas também está dentro dos limites inferior e superior das caixas. Portanto, foi verificada uma concordância entre os resultados do modelo glicose-insulina com os dados experimentais. Foram considerados os parâmetros mostrados na Tabela 5 para gerar os dados do modelo. Para a comparação entre os dados experimentais e o modelo, os dados do modelo foram multiplicados pela glicose média dos dados experimentais.

### 4.3 Espaços de Parâmetros

Para se caracterizar o comportamento dinâmico do modelo, foi calculado o maior valor do expoente de Lyapunov para os espaços de parâmetros:  $a_{15} \times a_8$  (Figuras 23 e 24) e  $a_1 \times a_7$  (Figuras 25 e 26). Os parâmetros  $a_1$ ,  $a_7$ ,  $a_8$  e  $a_{15}$  estão relacionados à hipoglicemia, hiperinsulinemia, Diabetes tipo 2 e Diabetes tipo 1, como visto anteriormente.

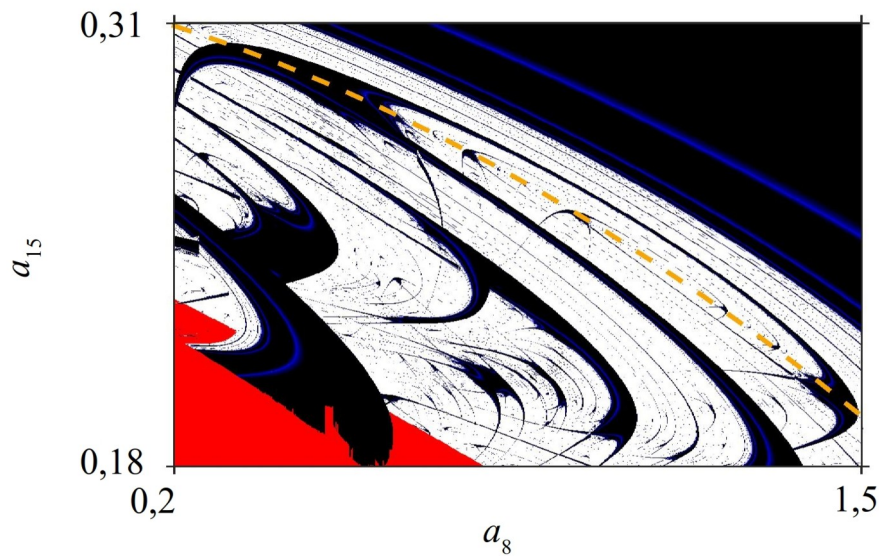


Figura 23 – Espaço de parâmetro  $a_{15} \times a_8$ , mostrando atratores periódicos (preto), atratores caóticos (branco), bifurcações (azul), pontos de equilíbrio (verde) e pontos divergentes (vermelho).



Fonte: Autor

Figura 24 – Ampliação (retângulo amarelo na Figura 23) mostrando atratores periódicos (preto), atratores caóticos (branco), bifurcações (azul), pontos de equilíbrio (verde) e pontos divergentes (vermelho), onde a linha tracejada dourada é dada por  $a_{15} = 0,32 - 0,0 a_8 - 0,03 a_8^2$  (3.3).

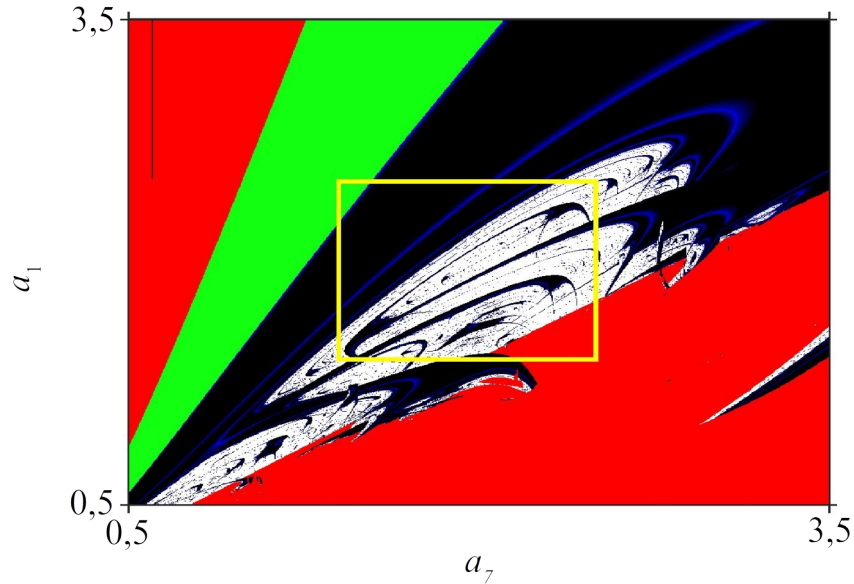


Fonte: Autor

As Figuras 23 e 25 exibem o espaço de parâmetros bidimensional mostrando diferentes comportamentos dinâmicos: atratores periódicos (preto), atratores caóticos (branco), bifurcações (azul), pontos de equilíbrio (verde) e pontos divergentes (vermelho). Dentro das regiões periódicas, há bifurcações de duplicação de período. Encontrou-se regiões

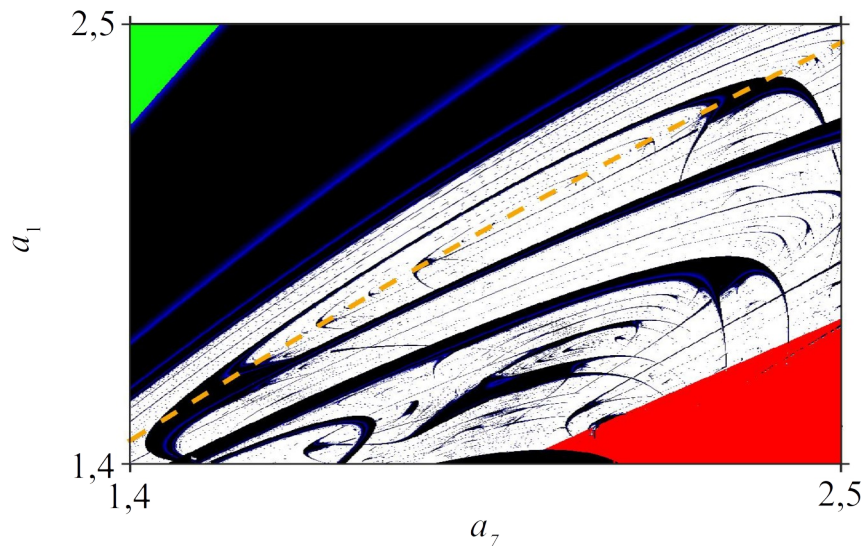
com pontos que divergem, a saber, valores de  $a_1$ ,  $a_7$ ,  $a_8$  e  $a_{15}$  em que a solução vai para um atrator no infinito.

Figura 25 – Espaço de parâmetros  $a_1 \times a_7$ . Considerou-se  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ .



Fonte: Autor

Figura 26 – Ampliação (retângulo amarelo na Figura 25), onde a linha tracejada dourada é dada por  $a_1 = 0,17 + 1,30 a_7 - 0,10 a_7^2$  (3.4). Considerou-se  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ .

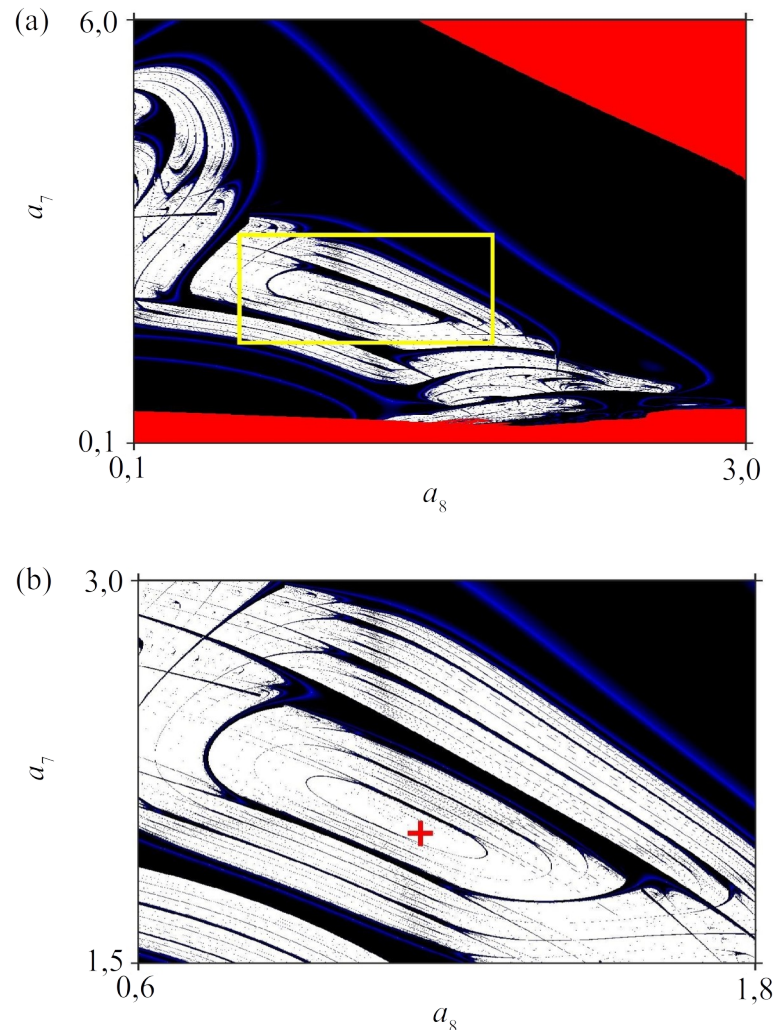


Fonte: Autor

Nas Figuras 24 e 26, que são ampliações de 23 e 25, nessa ordem. Nas imagens podemos ver as janelas periódicas conhecidas como *shrimps* (camarões) (OLIVEIRA et al., 2011), imersos em regiões caóticas e as equações das linhas tracejadas douradas são escritas

por ajuste polinomial como  $a_{15} = 0,32 - 0,0 a_8 - 0,03 a_8^2$  (3.3), sendo  $a_1 = 2,04$  e  $a_7 = 2,01$  e  $a_1 = 0,17 + 1,30 a_7 - 0,10 a_7^2$  (3.4) com  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ , respectivamente.

Figura 27 – (a) Espaço de parâmetros  $a_7 \times a_8$  e (b) ampliação (retângulo amarelo no painel (a)) mostrando atratores periódicos (preto), atratores caóticos (branco), bifurcações (azul) e pontos divergentes (vermelho), onde a cruz vermelha indica o valor mais alto do expoente de Lyapunov.



Fonte: Autor

Por meio dessas equações, foi calculado o espaço de parâmetros  $a_7 \times a_8$ , conforme mostrado na Figura 27(a), na qual é considerada a variação simultânea de quatro parâmetros. O espaço de parâmetros exibe diferentes comportamentos dinâmicos, bem como estruturas *shrimps*. Pode-se observar na ampliação (Figura 27(b)) que os *shrimps* (camarões) apresentam diferentes tamanhos e interseções entre suas estruturas. A cruz vermelha corresponde ao ponto onde é encontrado o maior valor do expoente de Lyapunov.

### 4.3.1 Estruturas *Shrimps*: uso da Perturbação Paramétrica

Após as análises realizadas, foi considerada uma perturbação paramétrica de acordo com a alteração (3.6). Incluiu-se a perturbação paramétrica para estudar seu efeito nas mudanças dinâmicas do modelo glicose-insulina, em que  $\eta$  e  $\Omega$  correspondem à amplitude e frequência, respectivamente.

Para  $a_1$ , a substituição feita no modelo com  $a_1 \rightarrow a_1(1 + \eta \cdot \cos(\Omega t))$  e  $\omega = \Omega t \rightarrow d\omega/dt = \Omega$ , obtém-se,

$$\begin{aligned} \frac{dh}{dt} &= -[a_1(1 + \eta \cdot \cos(\omega))]h + a_2hg + a_3g^2 + a_4g^3 + a_5\beta + a_6\beta^2 + a_7\beta^3 + a_{20}, \\ \frac{dg}{dt} &= -a_8hg - a_9h^2 - a_{10}h^3 + a_{11}g(1 - g) - a_{12}\beta - a_{13}\beta^2 - a_{14}\beta^3 + a_{21}, \\ \frac{d\beta}{dt} &= a_{15}g + a_{16}g^2 + a_{17}g^3 - a_{18}\beta - a_{19}g\beta, \\ \frac{d\omega}{dt} &= \Omega. \end{aligned} \quad (4.1)$$

A matriz Jacobiana do sistema, como feito em (2.6) estendida a quatro dimensões é,

$$A_{a_1} = \begin{bmatrix} \frac{\partial \dot{h}}{\partial h} & \frac{\partial \dot{h}}{\partial g} & \frac{\partial \dot{h}}{\partial \beta} & \frac{\partial \dot{h}}{\partial \omega} \\ \frac{\partial \dot{g}}{\partial h} & \frac{\partial \dot{g}}{\partial g} & \frac{\partial \dot{g}}{\partial \beta} & \frac{\partial \dot{g}}{\partial \omega} \\ \frac{\partial \dot{\beta}}{\partial h} & \frac{\partial \dot{\beta}}{\partial g} & \frac{\partial \dot{\beta}}{\partial \beta} & \frac{\partial \dot{\beta}}{\partial \omega} \\ \frac{\partial \dot{\omega}}{\partial h} & \frac{\partial \dot{\omega}}{\partial g} & \frac{\partial \dot{\omega}}{\partial \beta} & \frac{\partial \dot{\omega}}{\partial \omega} \end{bmatrix}_{(h^*, g^*, \beta^*, \omega^*)} \quad (4.2)$$

Dessa forma, as colunas de  $A_{a_1}$  para a linearização do sistema, ficam,

$$\begin{aligned}
col_1(A_{a_1}) &= \begin{bmatrix} -a_1(1 + \eta \cdot \cos \omega) + a_2g \\ -a_8g - (2a_9 + 3a_{10}h)h \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} & col_2(A_{a_1}) &= \begin{bmatrix} a_2h + (2a_3 + 3a_4g)g \\ -a_8h + a_{11}(1 - 2g) \\ a_{15} + (2a_{16} + 3a_{17}g)g - a_{19}\beta \\ 0 \end{bmatrix} \\
col_3(A_{a_1}) &= \begin{bmatrix} a_5 + (2a_6 + 3a_7\beta)\beta \\ -a_{12} - (2a_{13} + 3a_{14}\beta)\beta \\ -a_{18} - a_{19}g \\ 0 \end{bmatrix} & col_4(A_{a_1}) &= \begin{bmatrix} a_1\eta h \sin \omega \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (4.3)
\end{aligned}$$

Seguindo o mesmo procedimento para  $a_7$ , fazendo  $\Omega t = \omega$ , com  $a_7 \rightarrow a_7(1 + \eta \cdot \cos(\Omega t))$ ,

$$\begin{aligned}
\frac{dh}{dt} &= -a_1h + a_2hg + a_3g^2 + a_4g^3 + a_5\beta + a_6\beta^2 + [a_7(1 + \eta \cdot \cos \omega)]\beta^3 + a_{20}, \\
\frac{dg}{dt} &= -a_8hg - a_9h^2 - a_{10}h^3 + a_{11}g(1 - g) - a_{12}\beta - a_{13}\beta^2 - a_{14}\beta^3 + a_{21}, \quad (4.4) \\
\frac{d\beta}{dt} &= a_{15}g + a_{16}g^2 + a_{17}g^3 - a_{18}\beta - a_{19}g\beta, \\
\frac{d\omega}{dt} &= \Omega.
\end{aligned}$$

Dessa forma, as colunas de  $A_{a_7}$  para a linearização do sistema, ficam,

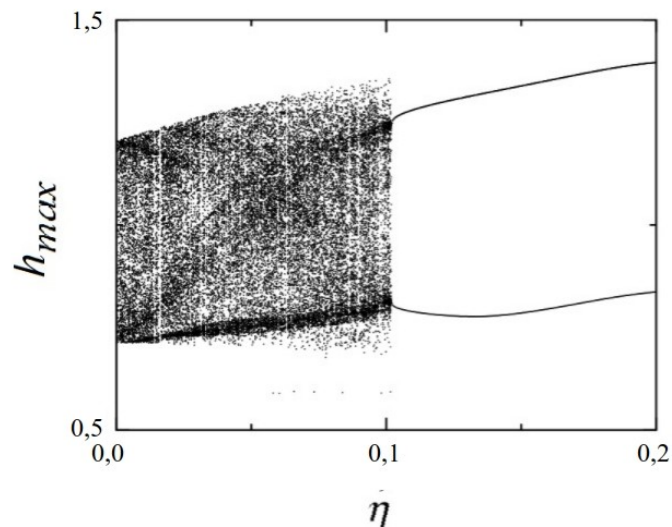
$$\begin{aligned}
col_1(A_{a_7}) &= \begin{bmatrix} -a_1 + a_2g \\ -a_8g - (2a_9 + 3a_{10}h)h \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} & col_2(A_{a_7}) &= \begin{bmatrix} a_2h + (2a_3 + 3a_4g)g \\ -a_8h + a_{11}(1 - 2g) \\ a_{15} + (2a_{16} + 3a_{17}g)g - a_{19}\beta \\ 0 \end{bmatrix}
\end{aligned}$$

$$col_3(A_{a_7}) = \begin{bmatrix} a_5 + (2a_6 + 3a_7\beta)\beta \\ -a_{12} - (2a_{13} + 3a_{14}\beta)\beta \\ -a_{18} - a_{19g} \\ 0 \end{bmatrix} \quad col_4(A_{a_7}) = \begin{bmatrix} -a_7\beta^3\eta\text{sen}\omega \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (4.5)$$

Esse procedimento é repetido para  $a_8$  e  $a_{15}$  e as análises da perturbação paramétrica segue determinadas nas figuras a seguir.

As Figuras 28, 29, 30 e 31 mostram os valores máximos de insulina ( $h_{max}$ ) e  $\eta$  variando de 0 a 0,2 e aplicando a perturbação paramétrica a diferentes parâmetros. Foram escolhidos os parâmetros dados pela cruz vermelha indicada na Figura 27(b).

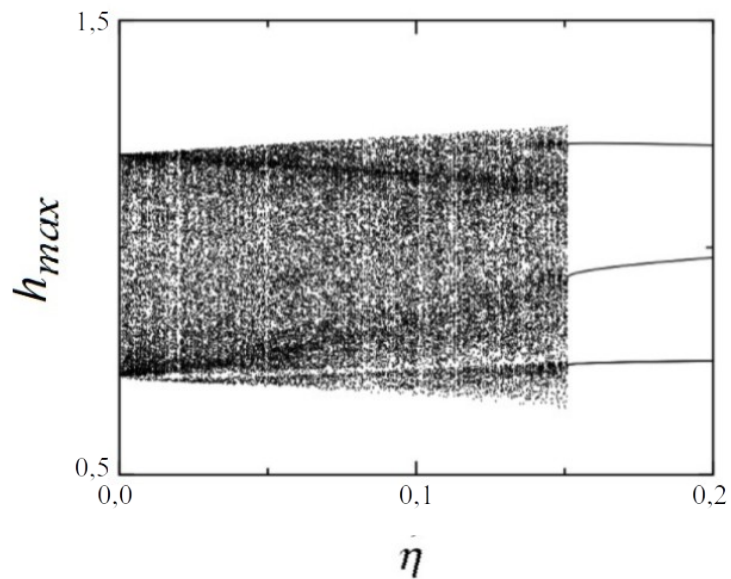
Figura 28 –  $h_{max} \times \eta$  ao aplicar uma perturbação paramétrica em  $a_1$  para  $\Omega = 3$ . Considerou-se  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ , de acordo com a cruz vermelha indicada na Figura 27(b).



Fonte: Autor

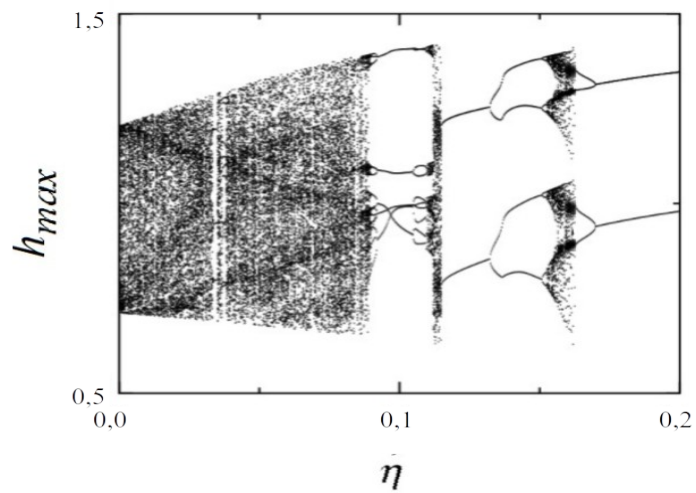
Considerando a perturbação em  $a_1$  (Figura 28) e  $a_7$  (Figura 29) para  $\Omega = 3$  e  $\Omega = 1,6$ , respectivamente, concluiu-se que o comportamento caótico pode ser suprimido para  $\eta$  aproximadamente maior de cerca de 0,1. Utilizou-se  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ , de acordo com a cruz vermelha indicada na Figura 27(b).

Figura 29 –  $h_{max} \times \eta$  ao aplicar uma perturbação paramétrica em  $a_7$  para  $\Omega = 1,6$ . Considerou-se  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ , de acordo com a cruz vermelha indicada na Figura 27(b).



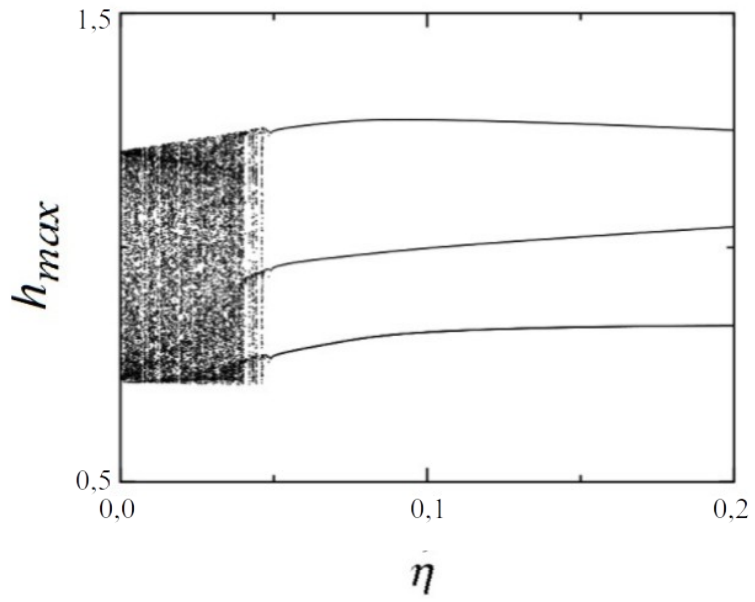
Fonte: Autor

Figura 30 –  $h_{max} \times \eta$  ao aplicar uma perturbação paramétrica em  $a_8$  para  $\Omega = 4,1$ . Considerou-se  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ , de acordo com a cruz vermelha indicada na Figura 27(b).



Fonte: Autor

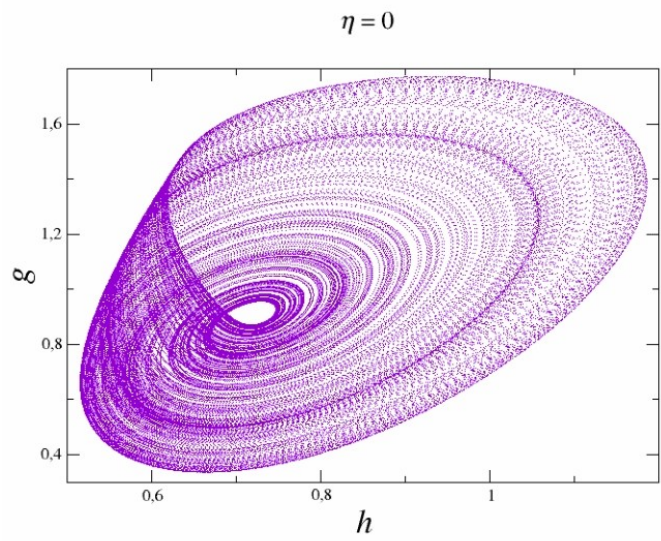
Figura 31 –  $h_{max} \times \eta$  ao aplicar uma perturbação paramétrica em  $a_{15}$  para  $\Omega = 1$ . Considerou-se  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ , de acordo com a cruz vermelha indicada na Figura 27(b).



Fonte: Autor

A Figura 32 apresenta a projeção  $h \times g$  do atrator caótico sem a perturbação aplicada. Na Figura 33 tem-se as séries temporais que mostram a não periodicidade indicando uma dinâmica que converge para o atrator caótico quando não é aplicada a perturbação.

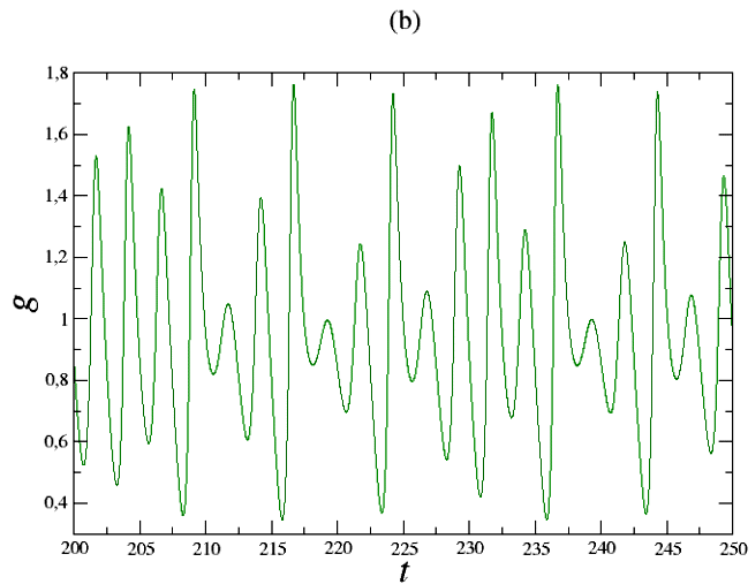
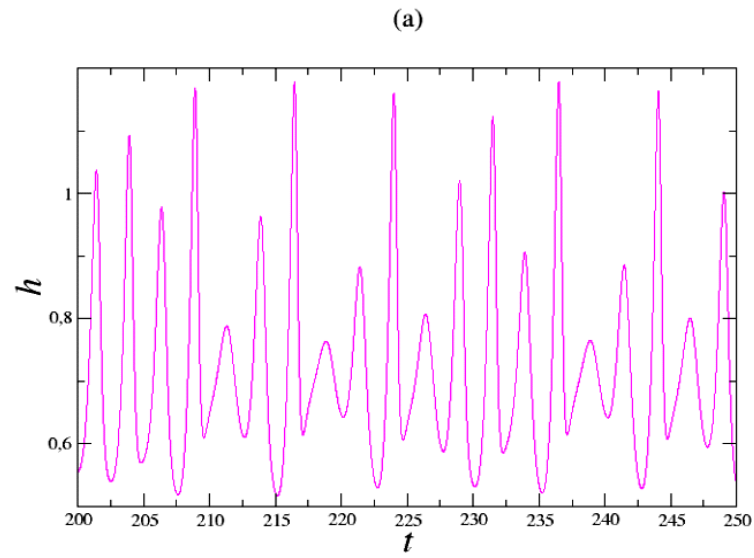
Figura 32 – Atrator caótico para o valor de  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ .

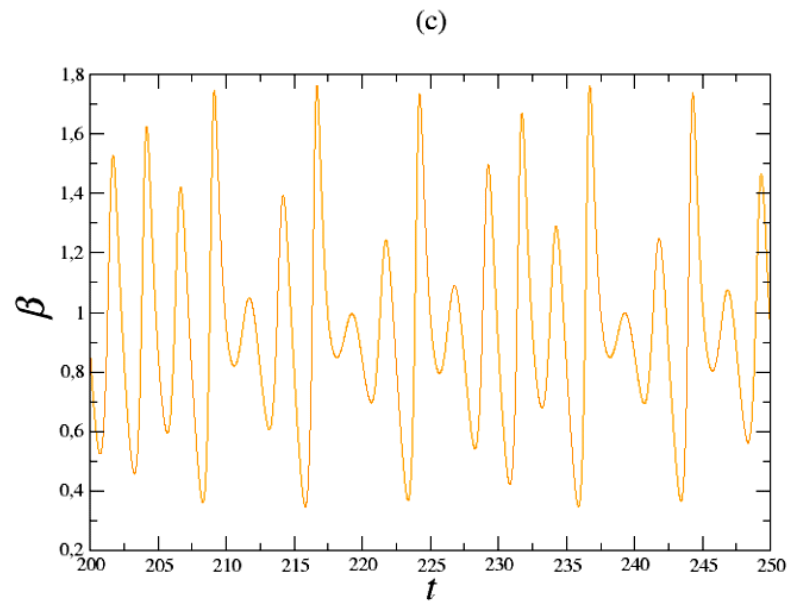


Fonte: Autor



Figura 33 – Série temporal com  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ : (a) Para o tempo  $t$  e insulina  $h$ ; (b) Para o tempo  $t$  e glicose  $g$  e (c) Para o tempo  $t$  e densidade populacional de células  $\beta$ .

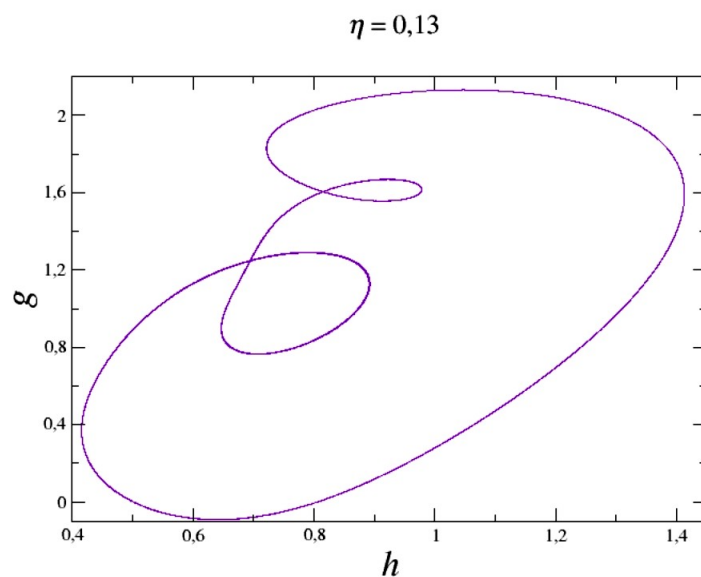




Fonte: Autor

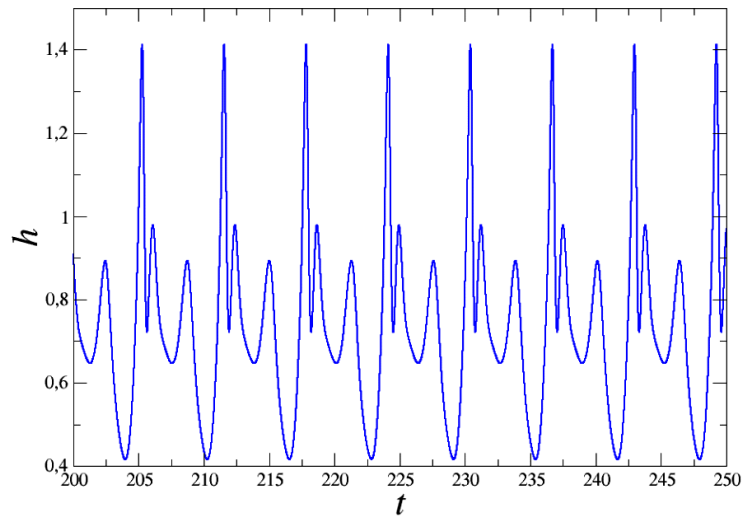
Na Figura 34 o sistema oscila de forma periódica com órbita de período 3 (Figura 35) e uma perturbação paramétrica em  $a_1$ ,  $\eta = 0,13$  e  $\Omega = 3,0$ . A Figura 35 apresenta o período de oscilação que pode ser visto pelo movimento da curva no gráfico.

Figura 34 – Oscilação periódica com órbita de período 3 para o valor de  $\eta = 0,13$ ,  $\Omega = 3,0$  em  $a_1$ , com  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ .



Fonte: Autor

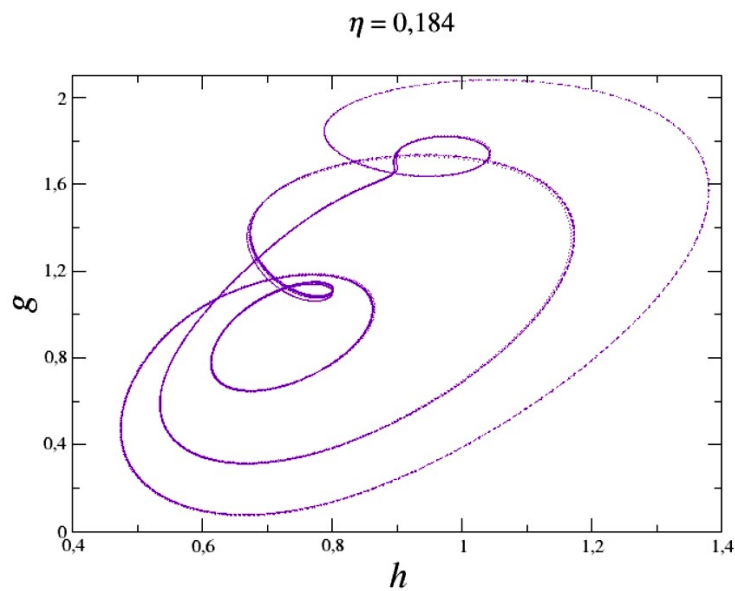
Figura 35 – Série temporal  $t \times h$  com a perturbação em  $a_1$ ,  $\eta = 0,13$  e  $\Omega = 3,0$ , com  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ , e órbita de período 3.



Fonte: Autor

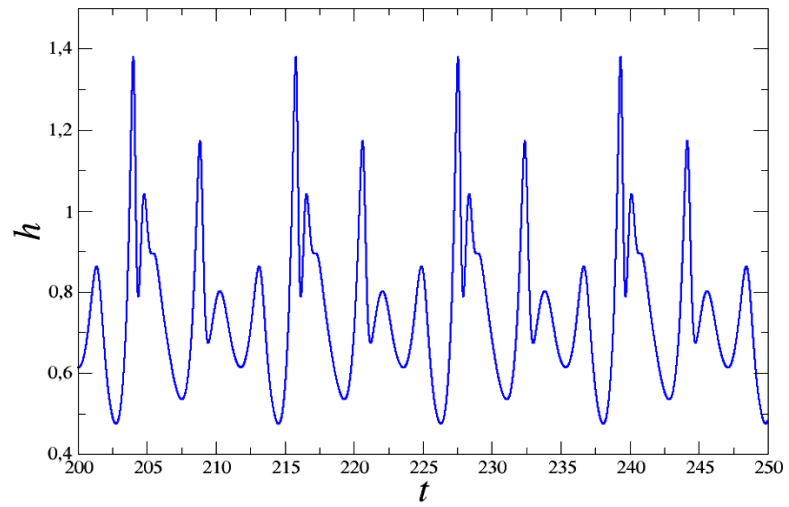
O mesmo se repete nas Figuras 36 e 37, sendo na Figura 36 uma oscilação com órbita de período 6 e uma perturbação paramétrica em  $a_7$ ,  $\eta = 0,184$  e  $\Omega = 1,6$ .

Figura 36 – Oscilação periódica com órbita de período 6 para o valor de  $\eta = 0,184$ ,  $\Omega = 1,6$  em  $a_7$ , com  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ .



Fonte: Autor

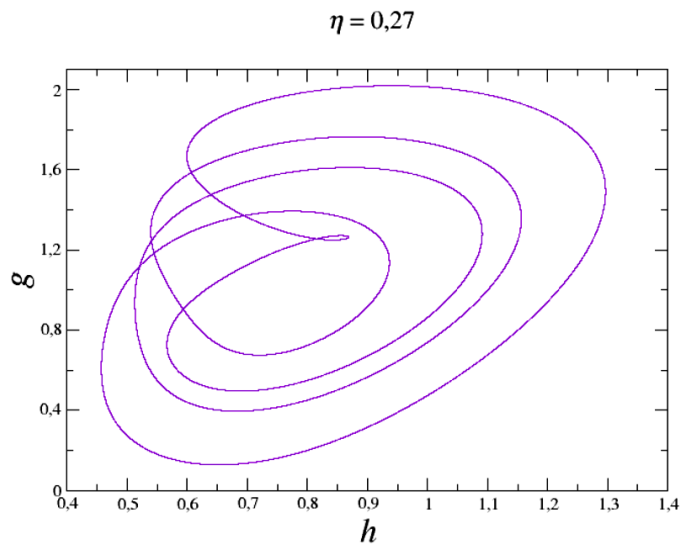
Figura 37 – Série temporal  $t \times h$  com a perturbação em  $a_7$ ,  $\eta = 0,184$  e  $\Omega = 1,6$ , com  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ , e órbita de período 6.



Fonte: Autor

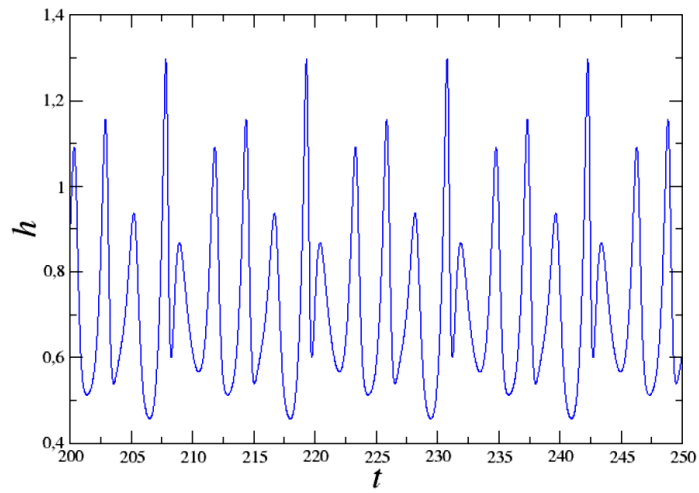
Na sequência são apresentados os gráficos para  $a_8$  e  $a_{15}$  perturbados, seguindo o mesmo formato das Figuras 34 a 37. Os valores utilizados e os períodos das órbitas estão indicados na descrição das Figuras 38, 39, 40 e 41.

Figura 38 – Oscilação periódica com órbita de período 5 para o valor de  $\eta = 0,27$ ,  $\Omega = 4,1$  em  $a_8$ , com  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ .



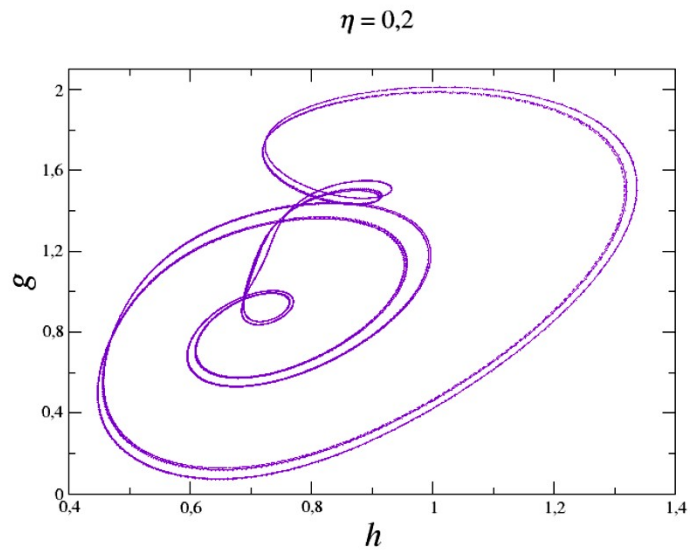
Fonte: Autor

Figura 39 – Série temporal  $t \times h$  com a perturbação em  $a_8$ ,  $\eta = 0,27$  e  $\Omega = 4,1$ , com  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ , e órbita de período 5.



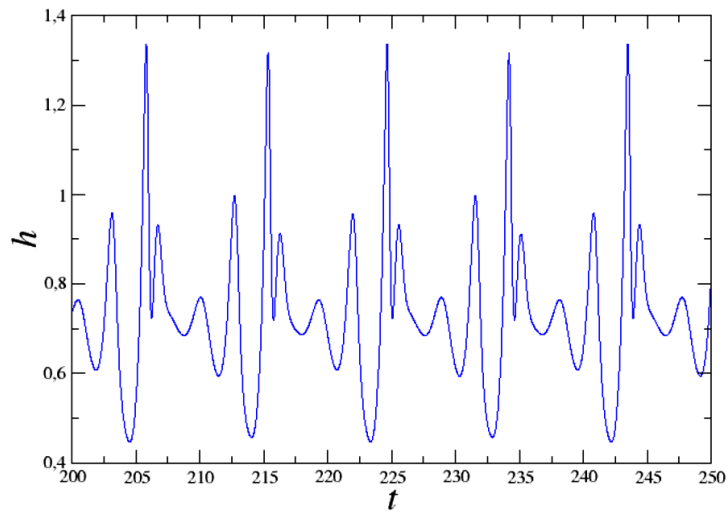
Fonte: Autor

Figura 40 – Oscilação periódica com órbita de período 8 para o valor de  $\eta = 0,2$ ,  $\Omega = 1,0$  em  $a_{15}$ , com  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ .



Fonte: Autor

Figura 41 – Série temporal  $t \times h$  com a perturbação em  $a_{15}$ ,  $\eta = 0,2$  e  $\Omega = 1,0$ , com  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ , e órbita de período 8.



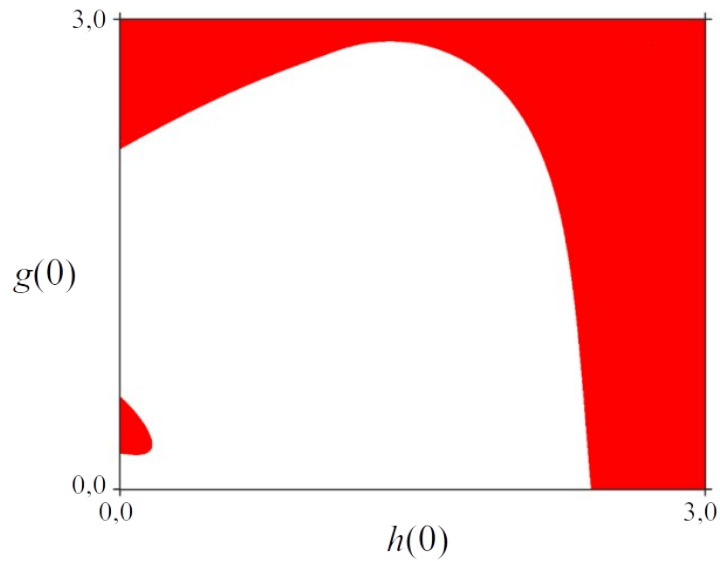
Fonte: Autor

Para concluir essa parte, as figuras foram apresentadas a partir da análise de uma das variáveis do modelo, no caso a insulina ( $h$ ), mas o estudo foi feito sobre todas as variáveis, porém para evitar uma repetição massiva, apenas alguns gráficos são colocados nessa tese e o que foi analisado é válido para as demais variáveis do modelo, ou seja, a glicose ( $g$ ) e densidade populacional de células  $\beta$  ( $\beta$ ).

#### 4.4 Mudanças na Bacia de Atração

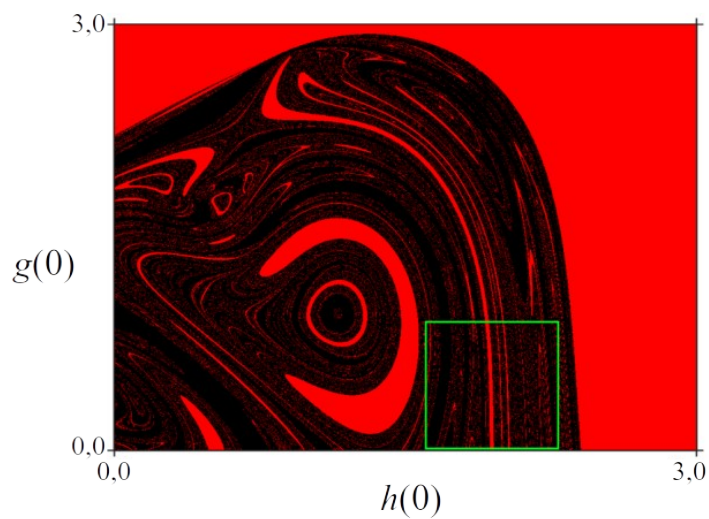
Calculou-se exemplos de bacias de atração para o modelo glicose-insulina. As Figuras 42 e 43 mostram as bacias de atração para as condições iniciais  $h_{(0)} \times g_{(0)}$  sem e com uma perturbação paramétrica aplicada no parâmetro  $a_7$ , respectivamente. Foi considerada uma perturbação paramétrica com  $\eta = 0,18$  e  $\Omega = 1,6$ . Dessas figuras, os pontos pretos correspondem às condições iniciais das trajetórias que convergem para atratores periódicos; enquanto que a região branca corresponde às condições iniciais cujas trajetórias são assintóticas aos atratores caóticos e os pontos vermelhos denotam as condições iniciais das trajetórias assintóticas a um atrator no infinito.

Figura 42 – Bacia de atração  $h(0) \times g(0)$  para o modelo caótico de glicose-insulina sem perturbação paramétrica. Foram usados  $\beta_{(0)} = 1,03$ ,  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ . As trajetórias podem ser assintóticas a atratores caóticos (branco) ou um atrator no infinito (vermelho).



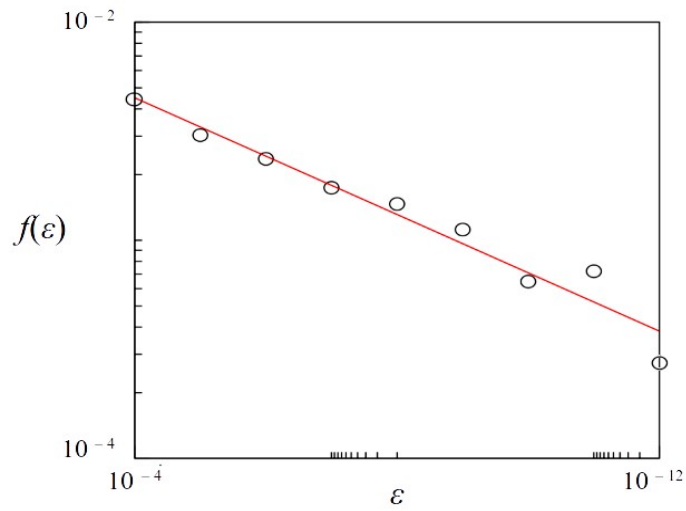
Fonte: Autor

Figura 43 – Bacia de atração  $h(0) \times g(0)$  para o modelo caótico de glicose-insulina, em que considerou-se uma perturbação com  $\eta = 0,18$  e  $\Omega = 1,6$  no parâmetro  $a_7$ . Foram usados  $\beta_{(0)} = 1,03$ ,  $a_1 = 2,04$ ,  $a_7 = 2,01$ ,  $a_8 = 1,15$  e  $a_{15} = 0,24$ . As trajetórias podem ser assintóticas a atratores periódicos (preto) ou um atrator no infinito (vermelho).



Fonte: Autor

Figura 44 – Fração das trajetórias  $f(\varepsilon)$  em função da incerteza  $\varepsilon$  para a bacia de atração mostrada na Figura 43 (quadrado verde).



Fonte: Autor

A Figura 44 mostra  $f(\varepsilon)$  em função de  $\varepsilon$  para os mesmos parâmetros usados na Figura 43 (quadrado verde). A linha vermelha corresponde ao ajuste linear no gráfico *log-log* com  $\delta = 0,134$ . Como resultado por (3.7),  $d = 2 - \delta \sim 1,866$ , indicando que a fronteira da bacia possui uma estrutura fractal.



## 5 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

A insulina é um hormônio produzido pelas células  $\beta$  no pâncreas e controla os níveis de glicose. Sua principal função é permitir que a glicose entre nas células e seja usada como energia. A falta de produção de insulina ou resistência à insulina leva ao Diabetes tipo 1 ou tipo 2, respectivamente. A Diabetes é uma doença altamente perigosa sem o tratamento adequado, podendo levar os pacientes a uma condição inferior de qualidade de vida, com problemas de circulação sanguínea, ou ao coma, ou a morte. Métodos experimentais e analíticos têm sido usados para investigar como a insulina e a glicose funcionam juntas.

Neste trabalho, foi estudado um sistema glicose-insulina proposto por Sabestari e colaboradores (SHABESTARI et al., 2018), em que funções cúbicas foram adicionadas a um modelo presa-predador. Devido a essas funções, o modelo é não linear e pode apresentar comportamento caótico. O modelo possui parâmetros relacionados às interações entre insulina, glicose e células  $\beta$ .

Dependendo dos parâmetros, é possível estudar diferentes distúrbios, por exemplo, hipoglicemia e hiperinsulinemia. Com relação aos parâmetros, constatou-se domínios com ilhas de periodicidade dentro de um mar caótico, conhecidas como estruturas *shrimps* (camarões). Foram observados *shrimps* de diferentes tamanhos e interseções entre suas estruturas. As mudanças de parâmetros que, no modelo, dão transições entre diferentes estruturas dinâmicas, podem sugerir estratégias farmacológicas ou outras para controlar a dinâmica da insulina e da glicose.

Na análise de Boxplot para os conjuntos de dados de Diabetes fornecidos por Kahn (KAHN, 1984) de 70 pacientes observou-se que a caixa (M) não só apresenta o mesmo comportamento das demais caixas, mas também está dentro dos limites inferior e superior das caixas, verificando uma concordância entre os resultados do modelo (2.4) com o dados experimentais.

Uma perturbação paramétrica periódica foi considerada para estudar a dependência paramétrica do sistema glicose-insulina. Verificou-se que o comportamento caótico é suprimido para diferentes amplitudes e frequências da perturbação. Nas simulações, descobriu-se, a partir da fração de incertezas, bacias de atração cujas fronteiras possuem estruturas fractais no sistema glicose-insulina sob perturbações paramétricas. A estrutura fractal fornece o conhecimento sobre a falta de previsibilidade relacionada ao sistema

dinâmico. Além disso, as fronteiras da bacia fractal são responsáveis pelo surgimento de longos transitórios caóticos e a perturbação aplicada, pela morte de atratores caóticos (AGUIRRE; VIANA; SANJUÁN, 2009).

Em trabalhos futuros pretende-se incluir mais estudos como,

- casos anormais que tenham a presença de atratores caóticos que podem apresentar multiestabilidade;
- analisar a possibilidade de haver a presença simultânea de diferentes estados;
- investigar se em determinados parâmetros há a possibilidade de ocorrer o chamado *basin hopping*;
- a aplicação de insulina externa como tendo um papel fundamental na transição de estados anormais para normais e qual seria a forma mais eficiente;
- verificar a possibilidade de *tipping point* na iminência de tais transições.

## REFERÊNCIAS

- ACKERMAN, E.; ROSEVEAR, J. W.; MCGUCKIN, W. F. A Mathematical Model of the Glucose-Tolerance Tests. *Physics in Medicine and Biology*, n. 9(2), p. 203–213, 1964.
- AGUIRRE, J.; VIANA, R. L.; SANJUÁN, M. A. F. Fractal Structures in Nonlinear Dynamics. *Reviews of Modern Physics*, n. 81, p. 333–86, 2009.
- BAJAJ, J. S.; RAO, G. S.; KHANDORI, R.; RAO, J. S. A Mathematical Model for Insulin Kinetics and its Application to Protein-Deficient (malnutritionrelated) Diabetes Mellitus (pddm). *Journal of Theoretical Biology*, n. 126(4), p. 491–503, 1987.
- BARRETO, E.; HUNT, B.; GREBOGI, C.; YORKE, J. From High Dimensional Chaos to Stable Periodic Orbits: The Structure of Parameter Space. *Physical Review Letters*, n. 78, p. 4561–64, 1997.
- BLISS, M. *The Discovery of Insulin*. Toronto, London: University of Toronto Press, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Diabetes: tipos, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Ministério da Saúde, Brasília, DF, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica - Série A. Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde, Brasília, DF, n. 16, 2019.
- CBPF. Física Teórica. 2022. Acesso em 120/12/2022, Disponível em <https://portal.cbpf.br/teste-idiommas/en-us/home/fisica-teorica>.
- CHAPMAN, S. J. *Programação em MATLAB® para Engenheiros*. [S.l.]: Pioneira Thomson Learning. 2003. 480 p.
- COX, N. J. Speaking Stata: Creating and varying box plots. *The Stata Journal*, n. 3, p. 478–496, 2009.
- ELSADANY, A. A.; ELABBASY, M.; AGIZA, H. N. Chaos and Bifurcation of a Nonlinear Discrete Prey-predator System. *Computational Ecology and Software*, n. 2(3), p. 169–180, 2012.
- FEIGENBAUM, M. J. Quantitative Universality for a Class of Nonlinear Transformations. *Journal of Statistical Physics*, n. 19(1), p. 25–52, 1978.
- FERNANDES, F. A. N. *Programação Fortran para engenharia*. [S.l.]: São Carlos, São Paulo, 2003. 135 p.
- FERRARI, F. A. S.; VIANA, R. L.; REIS, A. S.; IAROSZ, K. C.; CALDAS, I. L.; BATISTA, A. M. A network of Networks Model to study Phase Synchronisation Using Structural Connection Matrix of Human Brain. *Physica A*, n. 496, p. 162–170, 2018.
- FRANDES, M.; TIMAR, B.; TIMAR, R.; LUNGEANU, D. Chaotic Time Series Prediction for Glucose Dynamics in Type 1 Diabetes Mellitus Using Regime-Switching Models. *Scientific Reports*, v. 7, n. 6232, 2017.

FREDERICKSON, P.; KAPLAN, J.; OTT, E.; YORKE, J. A. The Lyapunov Dimension of Strange Attractors. *Journal of Differential Equations*, n. 49, p. 185, 1983.

GALLAS, J. A. C. Structure of the Parameter Space of the Hénon Map. *Review Letters*, Brasília, Brasil, v. 70, n. 18, 1993.

GEANY. *Geany - The Flyweight IDE*. 2022. Acesso em 19/12/2022, Disponível em <https://www.geany.org/>.

GINOUX, J. M.; RUSKEEPÄÄ, H.; PERC, M.; NAECK, R.; CONSTANZO, V. D.;

BOUCHOUICHA, M.; FNAIECH, F.; SAYADI, M.; HAMDI, T. Is Type 1 Diabetes a Chaotic Phenomenon? *Chaos, Solitons and Fractals*, n. 111, p. 198–205, 2018.

GREBOGI, C.; MCDONALD, S. W.; OTT, E.; YORKE, J. A. Exterior Dimension of Fat Fractals. *Phys Lett A*, n. 110, p. 1–4, 1985.

GRODSKY, G. M. A Threshold Distribution Hypothesis for Packet Storage of Insulin and its Mathematical Modeling. *J Clin Invest*, v. 51, p. 2047–59, 1972.

GUYTON, A.; HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. [S.l.]: Elsevier Editora Ltda., 2012. 12 p.

HOAGLIN, D. C.; MOSTELLER, F.; TUKEY, J. W. *Understanding Robust and Exploratory Data Analysis*. [S.l.]: Wiley, New York, 1983.

HUISMAN, J.; WEISSING, F. J. Biodiversity of Plankton by Species Oscillations and Chaos. *Nature*, n. 402, p. 407–420, 1999.

IDF. International Diabetes Federation Diabetes Atlas. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, n. 9, 2019.

IDF. International Diabetes Federation Diabetes Atlas. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, n. 10, 2021.

KAHN, M. *AIM-94 data set from Michael Kahn, MD, PhD, Washington University, St. Louis, Missouri*. 1984. Acesso em 25/04/2021, Disponível em <https://gitlab.fit.cvut.cz/wudi-petr/miadm/tree/a4bb5e5932c9e922df935d776d4bd69bc2a6f7e0/semestralka/data/diabetes>.

KHAN, C. R.; WEIR, G. C.; KING, G. L.; JACOBSON, A. M.; MOSES, A. C.; SMITH, R. J. *Joslin: Diabetes Mellito*. [S.l.]: Editora Artmed, 2009. 1224 p.

KOHAR, V.; LU, M. Role of Noise and Parametric Variation in the Dynamics of Gene Regulatory Circuits. *NPJ Syst Biol Appl*, n. 4, p. 40, 2018.

KROLL, M. H. Biological Variation of Glucose and Insulin Includes a Deterministic Chaotic Component. *Biosyst*, n. 50, p. 189–201, 1999.

LAMEU, E. L.; BORGES, F. S.; BORGES, R. R.; IAROSZ, K. C.; CALDAS, I. L.; BATISTA, A. M.; VIANA, R. L.; KURTHS, J. Suppression of Phase Synchronisation in Network Based on Cat's Brains. *Chaos*, v. 26, n. 043107, 2016.

LI, T. Y.; YORKE, J. A. Period Three Implies Chaos. *American Mathematical Monthly*, n. 82, p. 985–992, 1975.

LORENZ, E. N. *The Essence Of Chaos (Jessie and John Danz Lectures)*. [S.l.]: Taylor Francis, 1995.

MAKROGLOU, A.; LI, J.; KUANG, Y. Mathematical Models and software tools for the Glucose-Insulin Regulatory System and Diabetes: an overview. *Appl Numer Math*, v. 56, p. 559–73, 2006.

MANDAL, A. *Insulin Gene*. 2019. Acesso em 19/12/2022, Disponível em <https://www.news-medical.net/health/Insulin-Gene.aspx>.

MENDONÇA, J. P.; GLERIA, I.; LYRA, M. L. Delay-Induced Bifurcations and Chaos in a Two-Dimensional Model for the Immune Response. *Physica A*, n. 517, p. 484–490, 2019.

MONTEIRO, L. H. A. *Sistemas dinâmicos*. [S.l.]: Editora Livraria da Física, 2006.

MOON, F. C. *Chaotic and Fractal Dynamics: An Introduction for Applied Scientists and Engineers*. [S.l.]: Wiley Interscience, New York, 1992. 508 p.

NASCIMENTO, M. A. B. do. *Carboidratos: O grande combustível do nosso organismo*. 2022. Acesso em 19/12/2022, Disponível em <https://diabetes.org.br/carboidratos-o-grande-combustivel-do-nosso-organismo/>: :text=Os

NETO, J. V.; SANTOS, C. B. dos; TORRES Érica M.; ESTRELA, C. Boxplot: Um Recurso Gráfico para a Análise e Interpretação de Dados Quantitativos. *ROBRAC*, n. 76, 2017.

NUSSENZVEIG, H. M. *Complexidade e Caos*. [S.l.]: Editora da UFRJ/COPEA, 1999.

O'CONNOR, E. R. J. *Aleksandr Mikhailovich Lyapunov*. 2004. Acesso em 19/12/2022, Disponível em <https://mathshistory.st-andrews.ac.uk/Biographies/Lyapunov/>.

OLIVEIRA, D. F. M.; ROBNIK, M.; LEONEL, E. D.; VASTANO, J. A. Shrimp-shape Domains in a Dissipative Kicked Rotator. *Chaos*, n. 21, 2011.

OLSEN, L. F.; DEGN, H. Chaos in an Enzyme Reaction. *Nature*, n. 267, p. 177–178, 1977.

OTT, E. *Chaos in Dynamical Systems*. Maryland, USA: Cambridge University Press, 1993.

OVERLEAF, L. *What's in a Name: A Guide to the Many Flavours of TeX*. 2022. Acesso em 19/12/2022, Disponível em [https://www.overleaf.com/learn/latex/Articles/What%27s\\_in\\_a\\_Name%3A\\_A\\_Guide\\_to\\_the\\_Many\\_Flavours\\_of\\_TeX](https://www.overleaf.com/learn/latex/Articles/What%27s_in_a_Name%3A_A_Guide_to_the_Many_Flavours_of_TeX).

PALUMBO, P.; DITLEVSEN, S.; BERTUZZI, A.; GAETANO, A. D. Mathematical Modeling of the Glucose-Insulin System: a review. *Math Biosci*, v. 244, p. 69–81, 2013.

- SANTOS, V. 2019. *Fractalidade e Crivamento na Bacia de Atração de Estados Quimera*. Tese (Doutorado em Ciências) — Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2019.
- SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Clannad, 2019.
- SHABESTARI, P. S.; PANAHI, S.; HATEF, B.; JAFARI, S.; SPROTT, J. C. A New Chaotic Model for Glucose-Insulin Regulatory System. *Chaos, Solitons and Fractals*, n. 112, p. 44 – 51, 2018.
- SHIVAMOGG, B. K. *Nonlinear dynamics and chaotic phenomena: An introduction*. [S.l.]: Springer, 2014.
- SOUZA, S. L. T.; BATISTA, A. M.; BAPTISTA, M. S.; CALDAS, I. L.; BALTHAZAR, J. M. Characterization in Bi-parameter Space of a Non-ideal Oscillator. *Phys A*, n. 466, p. 224–31, 2017.
- SOUZA, S. L. T.; LIMA, A. L.; CALDAS, I. L.; MEDRANO, T. R. O.; FILHO, Z. O. G. Self-similarities of Periodic Structures for a Discrete Model of a Two-gene System. *Phys Lett A*, n. 376, p. 1290–4, 2021.
- STROGATZ, S. H. *Non-Linear Dynamics and Chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. United States of America: Perseus Books Publishing, 1994.
- SZEZECH JUNIOR, J. D. 2004. Dinâmica não Linear do Modelo da Interação de Quatro Ondas Conservativa. Dissertação (Mestrado em Ciências) — Universidade Federal do Paraná, 2004.
- SZEZECH JUNIOR, J. D. *A Transição do Regime de Caos para Caos Espaço-temporal em Modelos de Interações de Ondas*. 2008. Tese (Doutorado em Ciências) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.
- TROBIA, J.; SOUZA, S. L. T. de; SANTOS, M. A. dos; SZEZECH JUNIOR, J. D.; BATISTA, A. M.; BORGES, R. R.; PEREIRA, L. da S.; PROTACHEVICZ, P. R.; CALDAS, I. L.; IAROSZ, K. C. On the Dynamical Behaviour of a Glucose-Insulin Model. *Chaos, Solitons and Fractals*, v. 155, n. 111753, 2022.
- TÉL, T.; GRUIZ, M. *Chaotic Dynamics: An Introduction Based on Classical Mechanics*. Eötvös University, Budapest: Cambridge University Press, 2006.
- VAUGHT, A. *Graphing with Gnuplot and Xmgr*. 1996. Acesso em 19/12/2022, Disponível em <https://www.linuxjournal.com/article/1218>.
- VITOLO, R.; GLENDINNING, P.; GALLAS, J. A. C. Global Structure of Periodicity Hubs in Lyapunov Phase Diagrams of Dissipative Flows. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, v. 84, n. 16216, 2011.
- WALSH, G. Therapeutic Insulins and their Large-Scale Manufacture. *Appl Microbiol Biotechnol*, n. 67, p. 151–159, 2005.
- WOLF, A.; SWIFT, J. B.; SWINNEY, H. L.; VASTANO, J. A. Determining Exponents from a Time Series. *Physica D*, n. 16, p. 285–317, 1985.